

Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. F. R. Althaus

Arbeit unter der Leitung von Dr. Daniel Demuth und Dr. Cedric Müntener

**Sulfonamide und Diaminopyrimidinderivate in der Veterinärmedizin:
Eine klinisch-pharmakologische Evaluation mit Integration der Ergebnisse im
Arzneimittelinformationssystem CliniPharm**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von
Anita Aerne
Tierärztin
von Ebnet-Kappel (SG)

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. Felix R. Althaus, Referent
Prof. Dr. Max M. Wittenbrink, Korreferent

Zürich 2006

Zentralstelle der Studentenschaft

1	ZUSAMMENFASSUNG	3
2	EINLEITUNG	4
2.1	Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox	4
2.1.1	Das Tierarzneimittelkompendium	4
2.1.2	CliniPharm (Wirkstoffdatenbank)	5
2.1.3	CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzdatenbank)	6
2.1.4	Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes	6
3	ZIELSETZUNG	7
4	MATERIAL	8
4.1	Hardware	8
4.2	Software	8
4.3	Literaturdatenbanken	8
5	METHODEN DER DATENVERARBEITUNG	9
5.1	Auswahlkriterien der Wirkstoffe	9
5.2	Datenerhebung	9
5.3	Extraktion und Evaluation der Daten	10
5.4	Aufbau der Literaturdatenbank	10
5.5	Dateneingabe und Formatierung	11
5.6	Eingabe von Dosierungsempfehlungen	16
5.7	Multiparametrische Suchfunktionen	17
6	WIRKSTOFFGRUNDLAGEN	18
6.1	Sulfonamide	18
6.1.1	Wirkungsmechanismus	18
6.1.2	Pharmakokinetik	20
6.1.3	Indikationen	22
6.1.4	Kontraindikationen	22
6.1.5	Unerwünschte Wirkungen	23
6.1.6	Toxizität	25
6.1.7	Interaktionen	25
6.2	Diaminopyrimidinderivate	26
6.2.1	Wirkungsmechanismus	26
6.2.2	Pharmakokinetik	27
6.2.3	Indikationen	27
6.2.4	Kontraindikationen	28

6.2.5	Unerwünschte Wirkungen	28
6.2.6	Toxizität	28
6.2.7	Interaktionen	29
6.3	Kombination Diaminopyrimidinderivate mit Sulfonamiden	29
6.3.1	Trimethoprim/Sulfonamid	29
6.3.2	Ormetoprim/Sulfonamid	30
6.3.3	Pyrimethamin/Sulfonamid	30
6.4	Dapson	31
6.4.1	Wirkungsmechanismus	31
6.4.2	Indikationen	31
6.4.3	Kontraindikationen	31
6.4.4	Unerwünschte Wirkungen	31
6.4.5	Toxizität	31
6.5	Mesalazin	32
6.5.1	Wirkungsmechanismus	32
6.5.2	Indikationen	32
6.5.3	Kontraindikationen	32
6.5.4	Unerwünschte Wirkungen	32
7	RESULTATE	33
7.1	Anwendung der Wirkstoffdatenbank	33
7.1.1	Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens	34
7.1.2	Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste	36
7.1.3	Suche mittels Wirkstoffklasse	37
7.1.4	Multiparametrische Suche	38
7.2	Anwendungsbeispiele	41
7.2.1	Fall 1	41
7.2.2	Fall 2	45
8	DISKUSSION	48
8.1	CliniPharm/CliniTox	48
8.2	Zielpublikum	48
8.3	Vorteile von CliniPharm/CliniTox	48
8.4	Relevanz von CliniPharm/CliniTox	48
GLOSSAR	50
9	LITERATURVERZEICHNIS (WIRKSTOFFGRUNDLAGEN).....	52
10	DANKESADRESSEN.....	59

1 Zusammenfassung

Das Projekt CliniPharm/CliniTox ist ein computergestütztes Informations- und Beratungssystem zur Pharmakotherapie und klinischen Toxikologie in der Veterinärmedizin, das im Jahre 1988 am Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich lanciert wurde. Mit dieser vorgelegten Dissertation wurde die Datenbank um die antimikrobiell wirksamen Gruppen Sulfonamide und Diaminopyrimidinderivate erweitert. Die Ergebnisse stützen sich auf Daten, die aus Publikationen in pharmakologischen sowie klinischen Fachzeitschriften bezogen wurden.

Diese Dissertation ermöglicht den praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten die Daten zeit- und ortsunabhängig auf dem Internet unter <http://www.clinipharm.ch> abzurufen und so aktuelle und fundierte Informationen zu den Wirkungsweisen, Dosierungen und Anwendungsmöglichkeiten dieser antimikrobiell wirksamen Substanzen zu erhalten.

Summary

The project CliniPharm/CliniTox is a computer based information system for the pharmacotherapy and toxicology in the veterinary practice. It was launched in 1988 by the Institute of Veterinary Pharmacology and Toxicology of the University of Zurich. With the integration of this thesis the database is extended by the sulfonamides and the derivatives of diaminopyrimidine. The results are based on pharmacological and clinical publications.

This database is freely accessible on the internet via <http://www.clinipharm.ch> and enables the veterinarian to retrieve the most updated information about the mode of action and possible application of these antimicrobial substances.

2 Einleitung

2.1 Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox

Aufgrund der immensen Datenflut wird eine umfassende Vermittlung über konventionelle Informationssysteme, wie Publikationen, Fachzeitschriften und Kongresse, immer schwieriger. Mit dem im Jahre 1988 am Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie unter der Leitung von Prof. Dr. Felix R. Althaus lancierten Projekt CliniPharm wurde ein computergestütztes Informationssystem für die Pharmakotherapie in der Veterinärmedizin geschaffen. 1997 wurde das bestehende Projekt mit der Toxikologiedatenbank CliniTox ergänzt, womit nun auch Informationen über Giftsubstanzen und Giftpflanzen zur Verfügung stehen. Ziel dieser Projekte ist es, praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten den Zugang zu aktuellen pharmakologischen und therapeutisch relevanten Daten zu erleichtern und ein Entscheidungshilfesystem für die Pharmakotherapie und klinische Toxikologie anzubieten. Die Daten werden aus Fachbüchern und Publikationen zusammengetragen und evaluiert, sowie laufend erweitert und aktualisiert. Über das Internet sind die Informationen jederzeit unter <http://www.vetpharm.unizh.ch> beziehungsweise <http://www.clinipharm.ch> frei zugänglich. Im Jahre 2005 konnten über 5 Millionen Zugriffe verzeichnet werden.

Zur Zeit umfasst CliniPharm/CliniTox folgende Module:

- Tierarzneimittelkompendium der Schweiz
- CliniPharm (Wirkstoffdatenbank)
- CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzen Datenbank)
- Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes

2.1.1 Das Tierarzneimittelkompendium

Das Tierarzneimittelkompendium (TAK) der Schweiz beinhaltet die genehmigten Arzneimittelinformationen aller in der Schweiz zugelassenen Tierarzneimittel und Immunbiologika, sowie Daten über weitere Veterinärprodukte wie Futtermittel, Futterzusätze, Tierpflegemittel, Desinfektionsmittel, Diagnostika und einige Insektizide. Herausgeber des TAK ist das Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie der Universität Zürich in Zusammenarbeit mit der Swissmedic in Bern (Schweizerisches Heilmittelinstitut) und dem Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI) in Mittelhäusern. Durch die Zusammenarbeit dieser drei Institute wird eine ständige Kontrolle und umfassende Übersicht über die Arzneimittelinformationen gewährleistet.

Über die Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte (GST) erfolgt der Vertrieb der Buchform des TAK. Seit 1996 steht den Tierärztinnen und Tierärzten auch eine Internetversion unter <http://www.tierarzneimittel.ch> zur Verfügung, welche laufend aktualisiert wird. Das schnelle und gezielte Auffinden eines Tierarzneimittels wird über eine multiparametrische Suchfunktion erleichtert.

2.1.2 CliniPharm (Wirkstoffdatenbank)

Die Wirkstoffdatenbank CliniPharm dient als Informationsquelle für therapeutische Substanzen, die in der Veterinärmedizin verwendet werden. Die Daten werden aus Publikationen und Fachbüchern zusammengetragen, evaluiert und in folgende Rubriken unterteilt:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Wirkungen
- Toxizität/Überdosierung
- Interaktionen
- Grenzwerte/Wirkstoffverbote

Die in der neuen Verordnung über die Tierarzneimittel (TAMV) vom 18. August 2004 definierten Umwidmungsregeln ermöglichen einen zunehmenden Einsatz von Humanarzneimitteln in der Veterinärmedizin. Deshalb enthält die Datenbank Fachinformationen über folgende Wirkstoffe:

- In der Schweiz zugelassene veterinärmedizinische Wirkstoffe
- Im Ausland (hauptsächlich in der EU und den USA) zugelassene veterinärmedizinische Wirkstoffe
- In der Schweiz zugelassene humanmedizinische Wirkstoffe, für welche Dosierungen im veterinärmedizinischen Bereich bekannt sind
- Im Ausland (hauptsächlich in der EU und den USA) zugelassene humanmedizinische Wirkstoffe, für welche Dosierungen im veterinärmedizinischen Bereich bekannt sind

Die Datenbank bietet den praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten umfassende Informationen über aktuelle Forschungsergebnisse betreffend der Pharmakotherapie von Kleintieren, Nutztieren, Pferden und Heimtieren. Eine multiparametrische Suchfunktion und verschiedene Links ermöglichen dem Anwender ein schnelles und gezieltes Abrufen der gewünschten Daten.

2.1.3 CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzenbank)

CliniTox ist ein computergestütztes Entscheidungshilfesystem für das Management von Vergiftungsfällen bei Haus- und Nutztieren. Die Datenbank ist in verschiedene Bereiche unterteilt:

- Datenbank Giftsubstanzen
- Datenbank Giftpflanzen
- Datenbank Vergiftungssymptome
- Generelles Management von Vergiftungsfällen

Der Benutzer kann durch die Eingabe von Vergiftungssymptomen, Labor- und Sektionsbefunden die Datenbank auf in Frage kommende Giftsubstanzen und Giftpflanzen durchsuchen. Das System bietet zudem ausführliche Informationen zu diagnostischen und therapeutischen Massnahmen. CliniTox umfasst zur Zeit Daten zu Kleintieren, Wiederkäuern, Schweinen und Pferden.

Die Giftpflanzendatenbank, welche Daten zu über 200 Giftpflanzen enthält, bietet neben veterinärmedizinischen Informationen auch Angaben über die Botanik, sowie Bilder der verschiedenen Pflanzen. Die Pflanzen können sowohl nach botanischen Merkmalen als auch nach wissenschaftlichen Namen sowie den gebräuchlichen deutschen, französischen, italienischen und englischen Namen gesucht werden.

2.1.4 Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes

Im Rahmen einer Dissertation im Jahr 2004 wurde ein Programm entwickelt, das den Wirkstoffverlauf von verschiedenen Substanzen simuliert. Zur Zeit kann das Simulationsprogramm für 6 Wirkstoffe angewendet werden.

3 Zielsetzung

In der vorliegenden Dissertation wird ein Überblick über die antimikrobiell wirksamen Sulfonamide und Diaminopyrimidinderivate gegeben. Das Ziel besteht darin, dem praktizierenden Tierarzt Informationen über die Pharmakokinetik und Pharmakotherapie dieser Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen. Es wurden alle heute noch verwendeten Substanzen, aber auch ältere Wirkstoffe, die in keinem in der Schweiz zugelassenen Präparat mehr zu finden sind, bearbeitet. Die Daten wurden aus Fachbüchern und Publikationen entnommen, nach kritischer Beurteilung zusammengefasst und in die verschiedenen Rubriken der Datenbank eingegeben. Da jede Aussage mit der entsprechenden Literaturreferenz verknüpft ist, kann der Benutzer die Angaben jederzeit verifizieren. Die Informationen sind auf dem Internet unter <http://www.clinipharm.ch> abrufbar.

Folgende Substanzen wurden bearbeitet:

Sulfonamide

- **Wirkstoffe, welche als Tierarzneimittel in der Schweiz erhältlich sind:**
Sulfachlorpyridazin, Sulfaclozin, Sulfadiazin, Sulfadimethoxin, Sulfadimidin, Sulfadoxin, Sulfaguanidin, Sulfamethoxazol, Sulfamethoxypyridazin, Sulfanilamid, Sulfaquinoxalin, Sulfathiazol, Formosulfathiazol, Phthalylsulfathiazol
- **Wirkstoffe, welche nicht als Tierarzneimittel in der Schweiz erhältlich sind:**
Sulfacetamid, Sulfaethoxypyridazin, Sulfalen, Sulfamerazin, Sulfamethizol, Sulfamethylphenazol, Sulfamethoxydiazin, Sulfamonomethoxin, Sulfamoxol, Sulfaperin, Sulfaphenazol, Sulfapyridin, Sulfasalazin, Sulfathiourea, Sulfatroxazol, Sulfisoxazol, Sulfisomidin, Succinylsulfathiazol

Diaminopyrimidinderivate

- **Wirkstoffe, welche als Tierarzneimittel in der Schweiz erhältlich sind:**
Trimethoprim, Pyrimethamin
- **Wirkstoffe, welche nicht als Tierarzneimittel in der Schweiz erhältlich sind:**
Ormetoprim, Baquiloprim, Aditoprim

Zusätzliche wurde das in Sulfasalazin enthaltene Salicylsäurederivat Mesalazin und das antimikrobiell wirksame Sulfon-Derivat Dapson bearbeitet.

4 Material

4.1 Hardware

Workstation

Miditower:	Intel Pentium IV, 2.8 GHz, 512 MB RAM, 80 GB HD
Betriebssystem:	Microsoft Windows XP Professional SP2
Netzwerkprotokolle:	IPX, TCP/IP

Projektserver CliniPharm

IBM eServer, xSeries 220:	Dual Intel Pentium III, 1 GHz, 1,375 GB RAM
Betriebssystem:	Novell Netware 6.5 SP5
Netzwerkprotokolle:	IPX, TCP/IP, NFS, AFP

Drucker

Tektronix Phaser 740 Plus
Xerox DocuPrint N2125
Xerox Phaser 8200 DP

4.2 Software

Microsoft Office 2003 SP2
PARADOX 4.5 für DOS
Firefox 1.5
Microsoft Internet Explorer 6.0

4.3 Literaturdatenbanken

PubMed

U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894
Internetadresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

OVID

OVID Technologies, Inc. New York
Datenbank des Rechenzentrums der Universität Zürich
Internetadresse: <http://www.hbi.unizh.ch/ovidlogin.html>

5 Methoden der Datenverarbeitung

5.1 Auswahlkriterien der Wirkstoffe

Die Sulfonamide gehören zu den ältesten antimikrobiell wirksamen Substanzen, die heute noch in der Praxis verwendet werden; so wird zum Beispiel Sulfanilamid bereits seit 1935 therapeutisch eingesetzt (Spoo et al, 2001). Im Verlaufe der Zeit wurden viele verschiedene Derivate entwickelt. Um eine Auswahl zu treffen, wurde die Wirkstoffliste der vorliegenden Dissertation folgendermassen erstellt:

- Wirkstoffe, welche in Tierarzneimitteln der Schweiz erhältlich sind
- Wirkstoffe, welche früher in Tierarzneimitteln der Schweiz erhältlich waren
- Alle Wirkstoffe, welche in der veterinärmedizinischen Fachliteratur (Publikationen, Fachbücher) beschrieben sind

Der Schwerpunkt wurde auf jene Substanzen gelegt, die häufig in der tierärztlichen Praxis verwendet werden, d.h. für welche Dosierungen existieren. Einige der bearbeiteten Wirkstoffe sind in der Schweiz als Tierarzneimittel nicht zugelassen, können aber im Ausland bezogen werden oder sind als Humanarzneimittel erhältlich.

5.2 Datenerhebung

Für jeden Wirkstoff wurde nach geeigneter Literatur gesucht. Die Daten wurden aus relevanten pharmakologischen und klinischen Fachbüchern und aus Publikationen bezogen. Die Suche nach Publikationen erfolgte mittels den Literaturlatenbanken PubMed und OVID im Internet, wobei vor allem Daten für Hund, Katze, Pferd, Rind, Schaf, Ziege und Schwein berücksichtigt wurden. Informationen zu den Heimtieren ist Thema einer separaten Dissertation, die noch in Bearbeitung ist. Neben englischen Literaturquellen wurden zum Teil auch deutsch- und französischsprachige Publikationen verwendet. Die Angaben zu den chemischen Eigenschaften eines Wirkstoffes stammen hauptsächlich aus dem Merck Index und der Internetdatenbank Chemfinder (<http://www.chemfinder.com>).

5.3 Extraktion und Evaluation der Daten

Der nächste Schritt war die Extraktion der veterinärmedizinisch relevanten Informationen aus der gesammelten Literatur. Die Daten wurden kritisch bewertet und folgenden Rubriken zugeordnet:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Wirkungen
- Toxizität
- Interaktionen

Aussagen und Resultate, die wiederholt vorkamen und somit eindeutige Schlussfolgerungen zuließen, wurden stärker gewichtet als Einzelarbeiten. Speziell vermerkt wurden generelle Informationen oder Aussagen, die nur eine bestimmte Spezies betrafen. Lagen über einen Wirkstoff nur wenig veterinärmedizinische Daten vor, so wurden auch Publikationen aus der Humanmedizin verwendet und dies entsprechend in der Datenbank vermerkt.

5.4 Aufbau der Literaturdatenbank

Jede verwendete Publikation oder Kapitel aus einem Fachbuch wurde in der Literaturdatenbank eingegeben und einer Referenznummer zugeordnet. Der Benutzer kann die Referenz über einen Link anwählen und erhält die gesamte Literaturangabe mit der dazugehörigen Zusammenfassung. Beim Verfassen des Textes musste jede Aussage nicht mit der gesamten Referenz, sondern nur mit der entsprechenden Referenznummer versehen werden, die dann auf der Webseite mit dem dazugehörigen Eintrag in der Literaturdatenbank verknüpft ist.

5.5 Dateneingabe und Formatierung

Die Daten zu den einzelnen Wirkstoffen wurden zunächst als Text in einem Worddokument erfasst und nachher in die entsprechende Rubrik der Datenbank im Datenbankprogramm „Paradox“ übertragen (*Abbildung 1*). Spezielle Befehlssequenzen (Formatierungs-Tags) wurden bereits im Word verwendet, um die verschiedenen Formatierungen wie Titel, Fett- und Kursivschrift, Literaturreferenzen, Abstände etc. zu gewährleisten. Die Daten können aus dem Datenbankprogramm in ein HTML-Dokument (*Abbildung 2*) zur Darstellung als Webseite exportiert, oder zu Korrekturzwecken als Word-Dokument (*Abbildung 3*) dargestellt werden. Während diesem Vorgang erfolgt die Umsetzung der Formatierungs-Tags und die Verlinkung mit der entsprechenden Literaturreferenz.

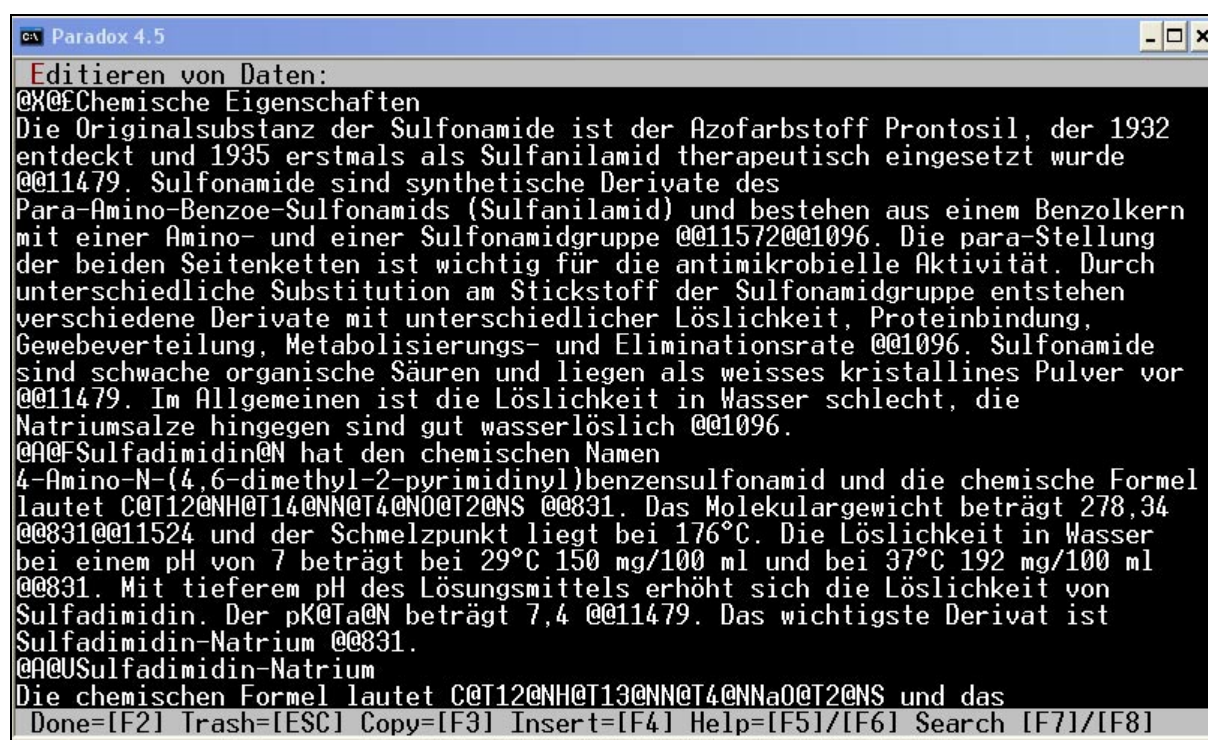


Abbildung 1 Paradoxauszug aus dem Wirkstoff Sulfadimidin in der Rubrik "Chemie". Dieser Text verfügt über alle Formatierungs-Tags und kann in ein HTML-Dokument (*Abbildung 2*) oder in ein Word-Dokument (*Abbildung 3*) exportiert werden.

Bedeutung der Formatierungs-Tags

@£	erzeugt einen Titel für die Hauptrubrik
@U	erzeugt einen Titel für die Unterrubrik
@A	erzeugt 4 Punktabstand vor dem entsprechenden Absatz
@T	Tiefstellen des Textes
@F	Fettschrift des Textes
@N	Normalschrift des Textes
@@11479	Literaturreferenz

CliniPharm Wirkstoffdaten - Sulfadimidin - Chemie

Wirkstoffklasse: Sulfonamide und Trimethoprim
Synonyme: Sulfamethazine; Sulfadimidine; Sulfadimethylpyrimidine

CAS-Nummern: Sulfadimidin = 57-68-1
 Sulfadimidin-Natrium = 1981-58-4

Chemische Eigenschaften

Die Originalsubstanz der Sulfonamide ist der Azofarbstoff Prontosil, der 1932 entdeckt und 1935 erstmals als Sulfanilamid therapeutisch eingesetzt wurde (Spoo 2001). Sulfonamide sind synthetische Derivate des Para-Amino-Benzoe-Sulfonamids (Sulfanilamid) und bestehen aus einem Benzolkern mit einer Amino- und einer Sulfonamidgruppe (Kroker 2003c; McEvoy 1992). Die para-Stellung der beiden Seitenketten ist wichtig für die antimikrobielle Aktivität. Durch unterschiedliche Substitution am Stickstoff der Sulfonamidgruppe entstehen verschiedene Derivate mit unterschiedlicher Löslichkeit, Proteinbindung, Gewebeverteilung, Metabolisierungs- und Eliminationsrate (McEvoy 1992). Sulfonamide sind schwache organische Säuren und liegen als weisses kristallines Pulver vor (Spoo 2001). Im Allgemeinen ist die Löslichkeit in Wasser schlecht, die Natriumsalze hingegen sind gut wasserlöslich (McEvoy 1992).

Sulfadimidin hat den chemischen Namen 4-Amino-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)benzenesulfonamid und die chemische Formel lautet $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ (O'Neil 2001). Das Molekulargewicht beträgt 278,34 (O'Neil 2001; Mengelers 1997a) und der Schmelzpunkt liegt bei 176°C. Die Löslichkeit in Wasser bei einem pH von 7 beträgt bei 29°C 150 mg/100 ml und bei 37°C 192 mg/100 ml (O'Neil 2001). Mit tieferem pH des Lösungsmittels erhöht sich die Löslichkeit von Sulfadimidin. Der pK_a beträgt 7,4 (Spoo 2001). Das wichtigste Derivat ist Sulfadimidin-Natrium (O'Neil 2001).

Abbildung 2 Der gleiche Text aus Abbildung 1 ist nun als HTML-Dokument dargestellt. Die Befehlssequenzen wurden als entsprechende Formatierungen interpretiert.

Sulfadimidin_Print - Microsoft Word

File Edit View Insert Format Tools Table Window Help

1 2 3 4 5 6 7 8 9

Chemie

Wirkstoffklasse: **Sulfonamide und Sulfon-Antibiotika**
 Synonyme: **Sulfamethazine; Sulfadimidine; Sulfadimethylpyrimidine**

CAS-Nummern:	Sulfadimidin	=	57-68-1
	Sulfadimidin-Natrium	=	1981-58-4

Chemische Eigenschaften

Die Originalsubstanz der Sulfonamide ist der Azofarbstoff Prontosil, der 1932 entdeckt und 1935 erstmals als Sulfanilamid therapeutisch eingesetzt wurde (Spoo 2001). Sulfonamide sind synthetische Derivate des Para-Amino-Benzoe-Sulfonamids (Sulfanilamid) und bestehen aus einem Benzolkern mit einer Amino- und einer Sulfonamidgruppe (Kroker 2003c; McEvoy 1992). Die para-Stellung der beiden Seitenketten ist wichtig für die antimikrobielle Aktivität. Durch unterschiedliche Substitution am Stickstoff der Sulfonamidgruppe entstehen verschiedene Derivate mit unterschiedlicher Löslichkeit, Proteinbindung, Gewebeverteilung, Metabolisierungs- und Eliminationsrate (McEvoy 1992). Sulfonamide sind schwache organische Säuren und liegen als weisses kristallines Pulver vor (Spoo 2001). Im Allgemeinen ist die Löslichkeit in Wasser schlecht, die Natriumsalze hingegen sind gut wasserlöslich (McEvoy 1992).

Sulfadimidin hat den chemischen Namen 4-Amino-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)benzenesulfonamid und die chemische Formel lautet $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ (O'Neil 2001). Das Molekulargewicht beträgt 278,34 (O'Neil 2001; Mengelers 1997a) und der Schmelzpunkt liegt bei 176°C. Die Löslichkeit in Wasser bei einem pH von 7 beträgt bei 29°C 150 mg/100 ml und bei 37°C 192 mg/100 ml (O'Neil 2001). Mit tieferem pH des Lösungsmittels erhöht sich die Löslichkeit von Sulfadimidin. Der pK_a beträgt 7,4 (Spoo 2001). Das wichtigste Derivat ist Sulfadimidin-Natrium (O'Neil 2001).

Sulfadimidin-Natrium

Die chemischen Formel lautet $C_{12}H_{13}N_4NaO_2S$ und das Molekulargewicht beträgt 300,32 (O'Neil 2001). Das Natrium Salz ist in Wasser besser löslich als die Muttersubstanz (William 2001).

Lagerung/Stabilität

Lösungen des Natriumsalzes sind stark basisch und verfallen rasch. Sulfonamide sollten vor Licht geschützt aufbewahrt werden (McEvoy 1992).

Kompatibilität

Sulfonamide sind inkompatibel mit Kalzium- und anderen ionenenthaltenden Lösungen (Aiello 1998). Ebenso sollten aufgrund chemisch-physikalischer Inkompatibilitäten Mischspritzen vermieden werden (Kroker 2003c).

Abbildung 3 Der gleiche Text aus Abbildung 1 als Word-Dokument. Auch hier werden die Formatierungs-Tags umgesetzt.

Darstellung einer Literaturreferenz

Die Literaturreferenznummer wird mit der entsprechenden Referenz in der Literaturdatenbank verknüpft, und sowohl im HTML- als auch im Worddokument als Link dargestellt (*Abbildung 4*). Durch das Anwählen des Links (hier z.B. Craig 1976) erhält man aus der Literaturdatenbank die Angaben zum Autor, Titel, Ausgabe sowie eine Zusammenfassung (*Abbildung 5*).

Abbildung 4 Literaturreferenz in einem HTML-Dokument

Abbildung 5 Nach Anwählen des Links *Craig 1976* erscheinen im HTML-Dokument zusätzliche Informationen über die Referenz.

Links in den Textfeldern

Eine spezielle Befehlssequenz (*Abbildung 6*) erzeugt einen Link zu einer bestimmten Rubrik von einem anderen Wirkstoff. In der HTML- und Wordversion erscheint das Wort "Trimethoprim" als Link (*Abbildung 7*) und durch Anwählen kommt man direkt auf die entsprechende Seite.

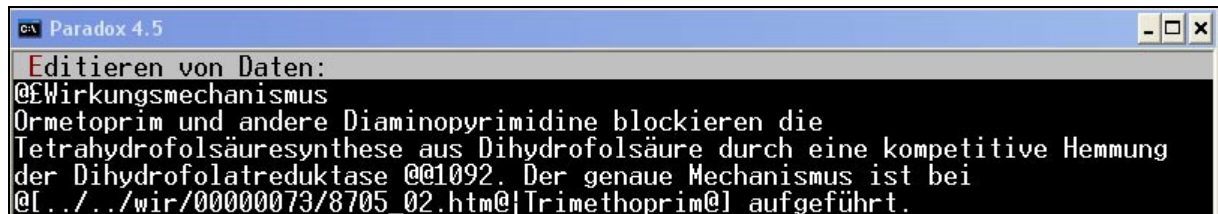


Abbildung 6 Für den Link wird in der Datenbank die Befehlssequenz `@[.../wir/00000073/8705_02.htm@|Trimethoprim@|]` eingegeben.

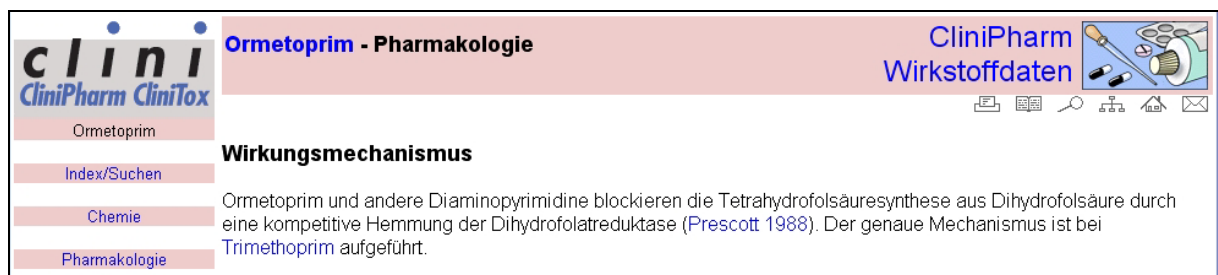


Abbildung 7 Nach dem Export des Textes in ein HTML-Dokument erscheint das Wort "Trimethoprim" als Link, der dann direkt zur Rubrik "Pharmakologie" von Trimethoprim führt.

5.6 Eingabe von Dosierungsempfehlungen

Die Dosierungsangaben werden nach genau definierten Vorgaben eingegeben, um später die Suche anhand von verschiedenen Parameter (multiparametrische Suche) zu ermöglichen. Die Vorlage umfasst folgende Parameter: Wirkstoffderivat, Spezies, Alter, Applikationsart und Geschlecht.

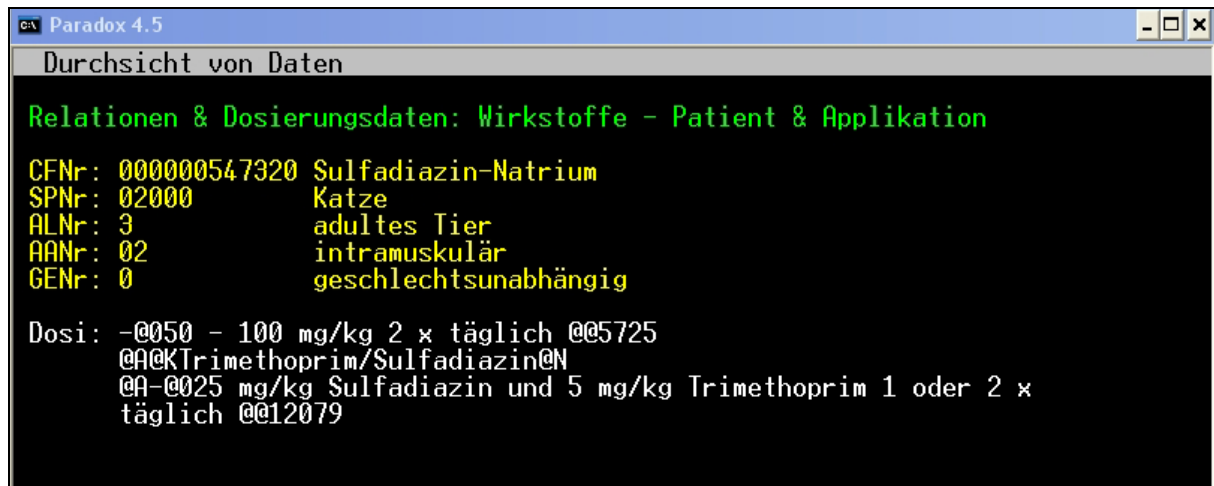


Abbildung 8 Eingabe einer speziellen Dosierung in der Datenbank "Paradox"

clini CliniPharm CliniTox		Dosierung - speziell Hilfe: Masseinheiten und Umrechnungen	
Sulfadiazin		Katze - Sulfadiazin-Natrium	
Index/Suchen			
Chemie			
Pharmakologie			
Pharmakokinetik			
Indikationen			
Dosierungen			
Kontraindikationen			
Unerwünschte Wirk.			
	intramuskulär	- 50 - 100 mg/kg 2 x täglich (Kraft 1999)	Trimethoprim/Sulfadiazin
		- 25 mg/kg Sulfadiazin und 5 mg/kg Trimethoprim 1 oder 2 x täglich (Maddison 2002)	
	intravenös	- 50 - 100 mg/kg 2 x täglich (Kraft 1999)	Trimethoprim/Sulfadiazin
		- 25 mg/kg Sulfadiazin und 5 mg/kg Trimethoprim 1 oder 2 x täglich (Maddison 2002)	
		- 12,5 mg/kg Sulfadiazin und 2,5 mg/kg Trimethoprim bis 25 mg/kg Sulfadiazin und 5 mg/kg Trimethoprim 2 x täglich (entspricht 15 - 30 mg/kg des Gesamtwirkstoffgehaltes bei einem Wirkstoffverhältnis von 1:5) (Allen 2004)	

Abbildung 9 Spezielle Dosierungsangaben dargestellt im HTML-Dokument

5.7 Multiparametrische Suchfunktionen

Anhand der Indikationen wurden die verschiedenen Wirkstoffe den entsprechenden therapeutischen Gruppen zugeordnet. Zusammen mit der vorher beschriebenen Eingabe der Dosierungen wird dem Anwender ermöglicht, die Suche durch die Definition von verschiedenen Parametern einzuschränken. Diese multiparametrische Suchfunktion umfasst folgende Bereiche:

- Therapeutische Einteilung
- Spezies
- Alter
- Geschlecht
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

The screenshot displays the CliniPharm website interface. At the top, the header includes the logo 'clini CliniPharm CliniTox', the website address 'www.clinipharm.ch', and the title 'CliniPharm Wirkstoffdaten'. A navigation menu on the left lists various database sections: 'Suchen/Index', 'Tierarzneimittel', 'Veterinärprodukte', 'Wirkstoffdaten', 'Pharmacovigilance', 'Toleranz-/Grenzwerte', 'Tierarzneimittelverordnung', 'Toxikologie', 'Giftpflanzen', 'CliniPharm/CliniTox', 'Links extern', and 'Homepage/Email'. The main content area is divided into three sections: 'Fertige Listen' (Ready-made Lists) with links to 'Wirkstoffliste alphabetisch', 'Wirkstoffe mit allen Daten', 'Pharmakokinetiksimulation', and 'Liste der Wirkstoffklassen'; 'Wichtige Hinweise' (Important Notes) regarding drug names and registration status; and 'Suchfunktionen' (Search Functions). The 'Suchfunktionen' section contains a 'Wirkstoff suchen' (Search drug) input field with a 'Suchen' button, and a 'Multiparametrische Suche' (Multiparametric Search) section. This section includes checkboxes for 'Therapeutische Einteilung' (selected, dropdown: 'Antibiotika - Bakterielle Infektionen'), 'Spezies' (selected, dropdown: 'Säuger: Haustiere'), 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse'. 'Suchen' and 'Löschen' (Reset) buttons are provided for the multiparametric search. A note at the bottom states 'Suchfunktionen mittels JAVA-Script (Client)'. The footer contains copyright information for 2004 and a disclaimer.

Abbildung 10 Die multiparametrische Suchfunktion ist direkt auf der Hauptseite der Wirkstoffdatenbank zu finden. Durch die Definition von einem oder mehreren Parametern wird eine gezielte Suche ermöglicht.

6 Wirkstoffgrundlagen

6.1 Sulfonamide

Die Sulfonamide gehören zu den ältesten antimikrobiell wirksamen Substanzen, die heute noch in der Praxis verwendet werden. Im Jahre 1932 entdeckte Gerhard Domagk, Direktor einer Firma für Farbstoffe in Deutschland, den Azofarbstoff Prontosil, welcher in seiner chemischen Struktur eine Sulfonamidgruppe aufweist. In Studien mit Mäusen konnte eine protektive Wirkung von Prontosil gegen Streptokokkeninfektionen festgestellt werden. Bereits nach kurzer Zeit wurde als aktiver Metabolit das Sulfanilamid nachgewiesen, das 1935 erstmals therapeutisch eingesetzt wurde (William et al, 2001).

Alle seither verwendeten Sulfonamide sind synthetisch hergestellte Derivate des Sulfanilamids. Die chemische Struktur der Sulfonamide ist einheitlich und besteht aus einem Benzolkern mit einer Amino- und einer Sulfonamidgruppe. Durch unterschiedliche Substitution am Stickstoff der Sulfonamidgruppe entstehen verschiedene Derivate, die sich in ihrer Löslichkeit, Proteinbindung, Gewebeverteilung, Metabolisierungs- und Eliminationsrate unterscheiden (McEvoy 1992).

6.1.1 Wirkungsmechanismus

Sulfonamide üben eine hemmende Wirkung auf die intrazelluläre Folsäuresynthese und somit auf die Vermehrung von Mikroorganismen aus (Spoo et al, 2001). Die Folsäure besteht chemisch aus 3 Strukturgruppen: einem Pteridin-Derivat, der Paraamino-benzoesäure und der Glutaminsäure. Als Coenzym für den Transfer von C₁-Einheiten wirkt aber nicht die Folsäure selbst, sondern die Tetrahydrofolsäure. Die C₁-Fragmente werden im Stoffwechsel vor allem für die Biosynthese der Purinbasen und damit für den Aufbau der Nucleinsäuren benötigt. Ebenso kann die Methylgruppe der Aminosäure Methionin von der Tetrahydrofolsäure stammen (Karlson et al, 1994).

Der Wirkungsmechanismus der Sulfonamide beruht auf einer kompetitiven Hemmung der Dihydropteroinsäure-Synthetase, welche die Bildung von Dihydropteroinsäure aus Paraaminobenzoesäure und Pteridin katalysiert (*Abbildung 11*). Durch die grosse Ähnlichkeit der Sulfonamide mit der Paraaminobenzoesäure binden diese an der gleichen Stelle an die Synthetase (Spoo et al, 2001).

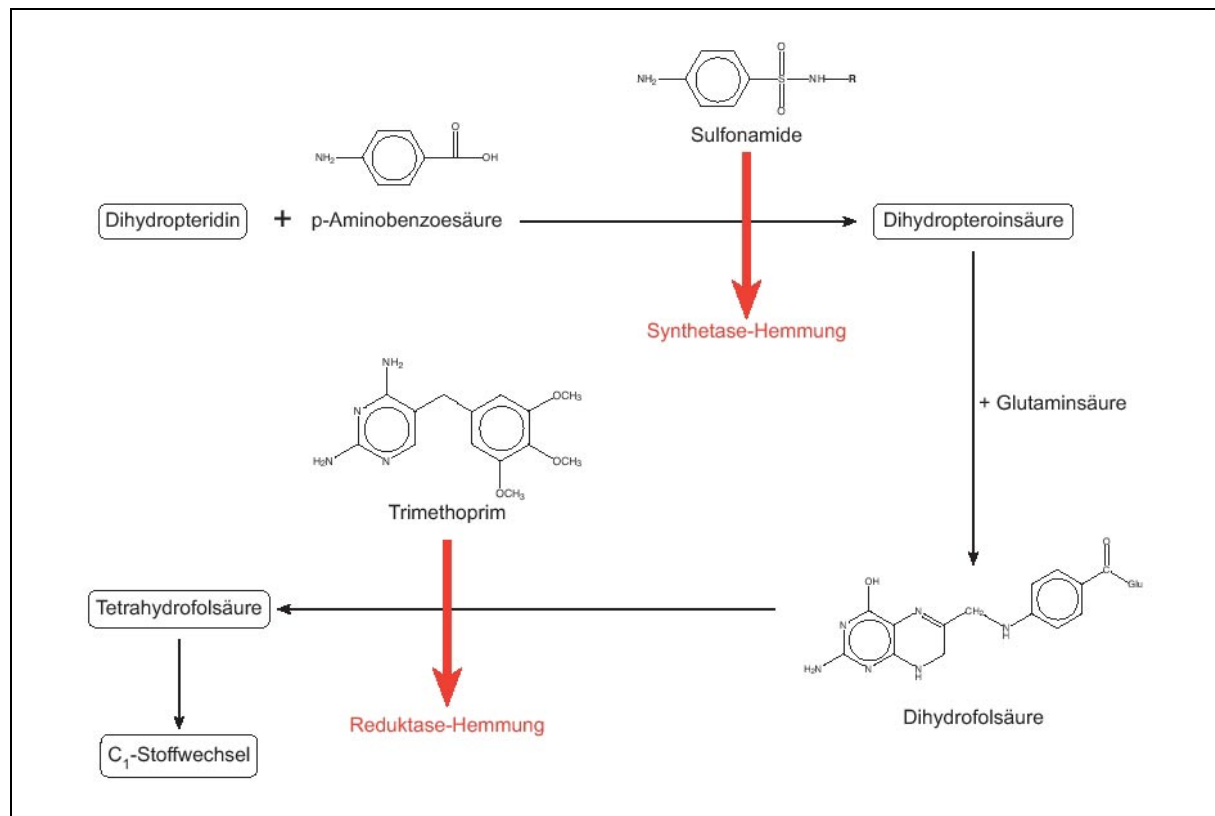


Abbildung 11 Angriffstellen der Sulfonamide und von Trimethoprim in der Folsäuresynthese (Althaus et al, 2005/2006)

Die bakteriostatische Wirkung tritt nach einer Latenzzeit von 4 - 6 Stunden ein, da die bereits synthetisierte Folsäure zuerst verbraucht werden muss. Bakterien, die exogene Folsäure nutzen können, weisen eine natürliche Resistenz gegen Sulfonamide auf (Spoo et al, 2001). In der Ruhephase ist die Folsäuresynthese für die Bakterien nicht von lebenswichtiger Bedeutung. Deshalb weisen nur wachsende Mikroorganismen eine Empfindlichkeit gegen Sulfonamide auf (Kroker et al, 2002). Die Folsäuresynthesehemmung spielt bei Säugetierzellen keine Rolle, da diese die Folsäure exogen aus der Nahrung aufnehmen (Spoo et al, 2001).

In Analogie zum Wirkungsmechanismus bei den Bakterien wird auch bei den Kokzidien die für den Aufbau der Schizontenkerne notwendige Folsäuresynthese gehemmt. Die maximale Wirkung tritt erst bei der 2. Schizontengeneration ein. Die verbleibenden Schizonten aus der 1. Generation reichen für einen Krankheitsausbruch nicht aus, aber sie genügen, um eine Immunität auszubilden (Kroker 2003).

Resistenzen

Bei Sulfonamiden kommen sowohl chromosomale und als auch plasmidvermittelte Resistenzen vor. Die chromosomalen Resistenzformen entwickeln sich nur langsam und können durch folgende 3 Mechanismen eine Sulfonamidresistenz verursachen:

- Verminderung der Penetration der Sulfonamide in die Zelle
- Produktion einer nicht sensitiven Dihydropteroinsäure-Synthetase
- Erhöhung der Paraaminobenzoessäuresynthese

Die häufiger vorkommende plasmidvermittelte Resistenz entsteht schnell und beinhaltet eine Verminderung der Penetration zusammen mit der Synthese einer nicht Sulfonamid-sensitiven Dihydropteroinsäure-Synthetase (Spoo et al, 2001). Die Folsäure kann auch über einen alternativen Weg synthetisiert werden und so eine Resistenz bewirken (William et al, 2001). Die Resistenz auf ein spezifisches Sulfonamid ist immer assoziiert mit einer Kreuzresistenz auf alle anderen Sulfonamide (Kroker 2003). Niedrige Dosierungen und eine zu kurze Behandlungsdauer fördern die Resistenzentwicklung (Kroker 2003).

Zu den resistenten Keimen zählen Mykobakterien, Mykoplasmen, Rickettsien, *Pseudomonas aeruginosa* und Spirochäten (Spoo et al, 2001). 55% der bakteriellen Pneumonieerreger beim Kalb und eine Vielzahl von *E. coli* Stämmen des Kalbes, Schweines, Hundes und der Katze sind resistent gegen Sulfonamide. Auch bei den Kokzidien muss mit Sulfonamidresistenzen gerechnet werden (Kroker 2003). Deshalb sollte vor einer Behandlung die Resistenzsituation des Erregers mit einem Antibiogramm abgeklärt werden.

Ein weiterer möglicher Mechanismus der Resistenzentwicklung ist die Bildung eines Biofilmes. Solche Infektionen verlaufen meist chronisch und sind schwierig zu therapieren. Durch die Bildung eines Biofilmes entwickeln die Erreger auf die meisten Antibiotika eine Resistenz, obwohl sie ohne Biofilm eine hohe Empfindlichkeit aufweisen würden (Olson et al, 2002).

6.1.2 Pharmakokinetik

Die Sulfonamidderivate unterscheiden sich, aufgrund ihrer chemischen Struktur, in den verschiedenen pharmakokinetischen Eigenschaften. Zudem bestehen auch grosse Unterschiede zwischen den einzelnen Spezies.

Absorption

Allgemein werden Sulfonamide nach oraler Applikation schnell aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen. Die Absorption wird sowohl von der Spezies als auch vom Sulfonamidderivat und pathologischen Prozessen beeinflusst; Bei adulten Wiederkäuern ist die Absorption aufgrund des bakteriellen Abbaus im Pansen nur gering (Plumb 2002). Die Verabreichung zusammen mit Futter verlangsamt die Absorption, hat aber in der Regel keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit (McEvoy 1992).

Eine Ausnahme bilden die sogenannten enterischen Sulfonamide. Dazu gehören das Sulfasalazin, Sulfaguanidin sowie die Sulfathiazolderivate Succinylsulfathiazol, Phthalylsulfathiazol und Formosulfathiazol. Diese werden nach oraler Applikation praktisch nicht resorbiert und deshalb zur Behandlung von intestinalen Infektionen verwendet (Spoo et al, 2001).

Verteilung

Sulfonamide werden weitgehend im ganzen Körper verteilt und erreichen sowohl in der cerebrospinalen Flüssigkeit als auch in der Synovia therapeutische Konzentrationen (Spoo et al, 2001). Da nur das nicht ionisierte Sulfonamid durch Membranen diffundieren kann, ist die Verteilung vom pK_a des Wirkstoffes abhängig. Die höchsten Konzentrationen werden in den Nieren, der Leber und Lunge, geringere in der Muskulatur und im Knochen erreicht. Die Proteinbindung variiert je nach Sulfonamidderivat und Spezies, wobei das gebundene Sulfonamid antimikrobiell unwirksam ist und nicht in die Gewebe diffundieren kann (Plumb 2002).

Metabolismus

Der Metabolismus der Sulfonamide ist tierartlich verschieden stark ausgeprägt (Kroker et al, 2002). Zu den wichtigsten Metabolisierungsschritten, die alle in der Leber stattfinden, gehören die Acetylierung, Hydroxylierung und Glukuronidierung (Spoo et al, 2001). Die Acetylmetaboliten sind antimikrobiell unwirksam (Nouws et al, 1985) und weisen eine geringere Wasserlöslichkeit als die Originalsubstanz auf, was das Risiko einer Kristallausfällung im Urin erhöht (Plumb 2002). Die Hydroxymetaboliten sind noch gering antimikrobiell wirksam, mit einer Potenz von 2,5 – 39,5% derjenigen der Originalsubstanz (Nouws et al, 1985). Mit der Konjugation an Glukuronsäure (Glukuronidierung) wird die Wasserlöslichkeit der Sulfonamide verbessert und die Ausscheidung über die Nieren begünstigt (Spoo et al, 2001).

Elimination

Sulfonamide werden durch renale Exkretion und Biotransformation eliminiert. Die renale Ausscheidung erfolgt über verschiedene Mechanismen (Spoo et al, 2001):

- glomeruläre Filtration des freien Sulfonamides
- aktiver Carrier-vermittelter Transport des ionisierten Anteils und der Metaboliten im proximalen Tubulus
- passive Rückresorption des nicht ionisierten Anteils im distalen Tubulus

Die Absorptionsrate ist pH-abhängig und nimmt mit abnehmendem Urin-pH zu (Stahlmann et al, 2005). Die enterischen Sulfonamide werden vor allem über den Kot ausgeschieden, da nach oraler Applikation praktisch keine Resorption stattfindet (Spoo et al, 2001).

6.1.3 Indikationen

Sulfonamide haben ein breites Wirkspektrum, das grampositive und gramnegative Bakterien sowie einige Protozoenarten wie Kokzidien und Toxoplasma umfasst. Sie kommen bei der Behandlung von Infektionserkrankungen der Harnwege, des Respirationstraktes, Gastrointestinaltraktes und des zentralen Nervensystems zum Einsatz, können zudem auch bei bakteriellen Infektionen der Haut und bei Otitis verwendet werden. Zu den Bakterien mit guter Empfindlichkeit gehören:

- Grampositiv: Streptococcus spp., Actinomyces spp., Bacillen, Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria monocytogenes
- Gramnegativ: Brucellen, Chlamydien
- Protozoen: Cryptosporidien, Eimerien, Toxoplasma

Eine geringere Empfindlichkeit haben die grampositiven Erreger Staphylokokken und Enterokokken und die gramnegativen Keime Enterobacter spp., E. coli, Klebsiellen, Proteus spp., Actinobacillen, Haemophilus spp., Pasteurellen und Pseudomonaden. Ebenso weisen die Anaerobier Bacteroides spp., Fusobacterium spp. und einige Clostridienstämme eine geringere Sulfonamidempfindlichkeit auf (Spoo et al, 2001).

6.1.4 Kontraindikationen

Bei Tieren, die eine verminderte Flüssigkeitsaufnahme zeigen oder exsikkotisch sind, ist eine Therapie mit Sulfonamiden kontraindiziert (Kroker 2003). Ebenso sollte bei bekannter Sulfonamidunverträglichkeit auf eine Behandlung verzichtet werden (Stahlmann et al, 2005a).

Bei Früh- und Neugeborenen kann Sulfonamid das Bilirubin aus der Plasmaproteinbindung verdrängen. Das freiwerdende Bilirubin kann sich in den Basalganglien ablagern, was zum Kernikterus führt. Die Anwendung von systemisch wirksamen Sulfonamiden bei trächtigen und neugeborenen Tieren erfordert deshalb strengste Indikation.

Bei bestehenden Leber- oder Nierenerkrankungen ist der Metabolismus bzw. die Ausscheidung der Sulfonamide gestört. Dies erhöht das Risiko von Nebenwirkungen oder Überdosierungen (Kroker 2003).

6.1.5 Unerwünschte Wirkungen

Sulfonamide rufen verschiedene Nebenwirkungen hervor, die sowohl allergischen Ursprungs sind, aber auch durch direkte toxische Effekte entstehen können (Prescott et al, 1988).

Kristallurie

Kristallurie aber auch Hämaturie und Obstruktionen der Tubuli treten vor allem bei Überdosierung, sowie bei dehydrierten oder azidotischen Tieren auf, wenn die Löslichkeit der Sulfonamide und deren Metaboliten im Harn überschritten wird. Durch eine genügende Flüssigkeitszufuhr oder Alkalinisierung des Harns mit Natriumbikarbonat kann das Risiko vermindert werden (Plumb 2002). Aufgrund des höheren Urin-pHs ist die Gefahr von Ausfällungen in den Nieren bei Herbivoren geringer als bei Fleischfresser (Gründer 2002).

Keratokonjunktivitis sicca

Bei Hunden kann nach der Therapie mit den Sulfonamiden Sulfadiazin, Sulfamethoxazol und Sulfasalazin Keratokonjunktivitis sicca (KKS) auftreten (Morgan et al, 1982; Collins et al, 1986). Die Pathogenese ist unklar: Ursache könnte eine idiosynkratische Reaktion sein, die aufgrund eines direkten toxischen Effektes der Sulfonamide auf die Tränendrüsen zur Ausbildung der KKS führt. Es wird auch eine Dosisabhängigkeit vermutet. In einigen Fällen ist die KKS nach Absetzen der Sulfonamide reversibel und die Heilung kann mit lokaler Cyclosporintherapie unterstützt werden (Trepanier 2004). Die Prognose ist bei jungen Hunden, die nur kurz mit Sulfonamiden behandelt wurden, besser (Spoo et al, 2001).

Schilddrüse

Die Wirkung der Sulfonamide auf die Schilddrüse ist speziesspezifisch und abhängig von der Dosierung und Behandlungsdauer. Sulfonamide senken die Schilddrüsenfunktion durch eine reversible Hemmung der Thyroidperoxidase und führen dadurch zu einer Hemmung der Iodination. Das negative Feedback erhöht die TSH-Sekretion, was zu proliferativen Veränderungen in der Hypophyse führen kann. Nach dem Absetzen kann es beim Hund 8 - 12 Wochen dauern, bis sich die Hormonsynthese normalisiert hat (Daminet et al, 2003).

Haut

Nach Sulfonamidapplikation treten Hautveränderungen vor allem beim Hund und seltener bei der Katze auf (Daminet et al, 2003). Die Veränderungen umfassen Urticaria, Hautausschlag, Juckreiz, Alopezie und Photosensibilität (Allen et al, 2004; Giger et al, 1985). Der Schweregrad ist unterschiedlich und zeigt sich in leichteren Hauterosionen bis hin zu Nekrosen der Epidermis. Weitere schwere Reaktionen sind das Erythema multiforme und die toxische epidermale Nekrolyse, die zum Tod des Tieres führen können (Noli et al, 2004).

Polyarthrititis

Als idiosynkratische Reaktion tritt beim Hund häufig eine sterile Polyarthrititis auf. Meist sind die distalen Gelenke wie Ellbogen-, Knie-, Karpal- und Tarsalgelenk betroffen und häufig kann Fieber als Begleitsymptom beobachtet werden. Grosse Rassen scheinen prädisponiert zu sein und die Dobermann Pinscher sind verhältnismässig häufiger betroffen. Die Lahmheit tritt 7 - 21 Tage nach Therapiebeginn auf; mit nichtsteroidalen Entzündungshemmer kann die Heilung nach dem Absetzen der Sulfonamidtherapie unterstützt werden (Daminet et al, 2003).

Leber

Die Therapie mit Sulfonamiden kann beim Hund zur Entwicklung einer hepatischen Nekrose führen. Die Hepatotoxizität entsteht wahrscheinlich durch einen abnormalen Metabolismus in der Leber, der zu toxischen Produkten führt (Spoo et al, 2001). Klinisch kommt es zu einem Ikterus und zu einer Erhöhung der Alanin-Amino-Transferase (ALT). Das Auftreten dieser Nebenwirkung ist mit einer schlechten Prognose verbunden und muss aggressiv behandelt werden (Daminet et al, 2003).

Intravenöse Injektion

Intravenöse Applikationen können zu akuten neurologischen Symptomen mit Erbrechen, Ataxie, Muskelschwäche, spastischer Parese und Krämpfen führen (Plumb 2002; Clipsham 1980). Insbesondere beim Pferd müssen intravenöse Injektionen von Sulfonamiden und Kombinationen mit Trimethoprim mit Vorsicht angewendet werden. Durch eine vagale Stimulation können als Folge einer Bradykardie und Vasodilatation Hypotension und Kollaps auftreten (van Duijkeren et al, 1994).

Störungen der hämatopoetischen Systems

Hochdosierte und langandauernde Behandlungen mit Sulfonamiden können eine Hemmung der Folatproduktion der intestinalen Flora oder eine Blockade des Folsäuremetabolismus bewirken. Dadurch tritt eine Knochenmarkdepression auf, mit den Symptomen einer nichtregenerativen Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie (Spoo et al, 2001).

6.1.6 Toxizität

In hohen Dosierungen konnte in Tierversuchen eine teratogene Wirkung der Sulfonamide festgestellt werden. Deshalb wird beim Menschen von einer Anwendung im ersten Drittel der Schwangerschaft abgeraten (Stahlmann et al, 2005a). Bei trächtigen Stuten, die mit Pyrimethamin/Sulfonamid behandelt werden, können bei den Fohlen infolge Folsäuremangels Missbildungen wie Nierenhypoplasie, Nephrose, Knochenmarkaplasie oder –hypoplasie auftreten (Toribio et al, 1998).

6.1.7 Interaktionen

Aufgrund der guten Proteinbindungsfähigkeit der Sulfonamide können andere Wirkstoffe von den Plasmaproteinen verdrängt, und so deren Wirkung verstärkt werden (Plumb 2002).

Coumarinantikoagulantien

Sulfonamide verdrängen gebundenen Coumarinantikoagulantien von den Plasmaproteinen und potenzieren so deren Wirkung (McEvoy 1992). Beim Pferd richtet sich die antimikrobielle Aktivität auch gegen Vitamin K produzierende Bakterien im Gastrointestinaltrakt. Dadurch sinkt der Vitamin K-Spiegel im Blut ab und die Toxizität der Antikoagulantien nimmt zu (Dowling 2004b).

Procain, Procainamid, Tetracain, Benzocain

Die Wirkung der Sulfonamide kann durch Lokalanästhetika der para-Aminobenzoessäureestergruppe (wie Procain, Tetracain und Benzocain) lokal aufgehoben werden (Kroker 2003). Diese Lokalanästhetika sind Analoga der Paraaminobenzoessäure und reduzieren dadurch die Wirksamkeit der Sulfonamide (Dowlin 2004a).

Sulfonamid-Kombinationen

Durch die Kombination von verschiedenen Sulfonamiden wird die therapeutische Wirkung der einzelnen Inhaltsstoffe addiert, aber die Löslichkeit verhält sich wie bei der Einzelanwendung. Dadurch kann im Urin eine höhere Gesamtkonzentration erreicht werden, ohne dass das Risiko einer Kristallurie steigt (McEvoy 1992).

Trimethoprim

Die kombinierte Anwendung von Sulfonamiden mit Trimethoprim führt zu einer synergistischen, bakteriziden Wirkung und das Spektrum der empfindlichen Bakterien nimmt zu (Spoo et al, 2001). Da sich die minimale inhibitorische Konzentration verkleinert, genügt eine geringere Dosierung (Wilcke 1988). Zudem vermindert sich die Resistenzentwicklung (van Miert 1994).

6.2 Diaminopyrimidinderivate

Zu den am häufigsten verwendeten Wirkstoffen dieser Gruppe gehören Trimethoprim und Pyrimethamin. Die Wirkstoffe Ormetoprim, Baquiloprim und Aditoprim sind in keinem Tierarzneimittel der Schweiz zugelassen. Diese Substanzen werden nur selten als Einzelpräparate eingesetzt, sondern hauptsächlich in Kombination mit Sulfonamiden verwendet (Spoo et al, 2001).

6.2.1 Wirkungsmechanismus

Diaminopyrimidine blockieren die Synthese der Tetrahydrofolsäure durch eine kompetitive Hemmung der Dihydrofolatreduktase (*Abbildung 11, Seite 19*) (Prescott 1988). Sie hemmen nicht nur die Neusynthese sondern auch das Recycling der Tetrahydrofolsäure (Fenger 2004). Die Affinität zum Enzym der Säugetiere ist nur gering, was bei therapeutischer Dosierung vor allem zu einer Hemmung der bakteriellen Reduktase führt. Die antimikrobielle Wirkung der Diaminopyrimidine ist bakteriostatisch (Spoo et al, 2001). Bei Trimethoprim ist bei den grampositiven und gramnegativen Bakterien ein postantibiotischer Effekt beschrieben (Bundtzen et al, 1981).

Durch die kombinierte Anwendung zusammen mit Sulfonamiden wird die Folsäuresynthese an zwei Stellen gehemmt. Dies führt zu einer synergistischen und bakteriziden Wirkung.

Resistenzen

Resistenzen gegen Diaminopyrimidinderivate (bekannt sind vor allem die Trimethoprimresistenzen) kommen durch verschiedene Mechanismen zustande (Dever et al, 1991):

Plasmidvermittelt:

- Produktion einer Dihydrofolatreduktase mit einer geringeren Diaminopyrimidinbindungskapazität

Chromosomal:

- Überproduktion der Dihydrofolatreduktase
- Verminderte Diffusion des Diaminopyrimidins durch die Bakterienzellwand

Die am häufigsten vorkommenden plasmidvermittelten Resistenzen sind meist multipel und auch gegen Sulfonamide gerichtet (Prescott et al, 1988).

6.2.2 Pharmakokinetik

Absorption

Diaminopyrimidine werden nach oraler Applikation gut aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen. Bei den Wiederkäuern wird die Aufnahme durch eine bakterielle Degradierung im Pansen vermindert und es können nach oraler Verabreichung keine therapeutischen Plasmakonzentrationen erreicht werden (Plumb 2002).

Verteilung

Aufgrund der guten Lipidlöslichkeit werden die Diaminopyrimidinderivate im ganzen Körper verteilt. Die Gewebekonzentrationen liegen über der Plasmakonzentration, so dass die Gewebeflüssigkeit ein Wirkstoffreservoir bildet (Spoo et al, 2001).

Metabolismus

Die Metabolisierung ist speziesspezifisch und auch abhängig vom Diaminopyrimidinderivat; so wird zum Beispiel Aditoprim weniger stark metabolisiert als Trimethoprim. Der wichtigste Schritt ist die Oxidation mit anschließender Konjugation in der Leber (Prescott et al, 1988). Im Vergleich zu anderen Tieren ist bei adulten Wiederkäuern der Metabolismus von Trimethoprim erhöht (Plumb 1992).

Elimination

Die renale Ausscheidung erfolgt über glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion. Zudem wird ein Teil aus den Tubuli rückresorbiert (Plumb 2002). Im renalen Cortex sind zwei Eliminationsmechanismen von Bedeutung (Cacini 1987):

- passive Diffusion des nicht ionisierten Diaminopyrimidins
- Transport durch einen aktiven Kationentransporter

Im Gegensatz zu den Sulfonamiden nimmt die renale Clearance der Diaminopyrimidinderivate bei tiefem Urin-pH zu, da der Anteil an nicht ionisiertem membrangängigem Diaminopyrimidin bei tiefem pH gering ist (Gelsa 1979).

6.2.3 Indikationen

Trimethoprim, das wichtigste Diaminopyrimidinderivat, wirkt bakteriostatisch und besitzt ein breites Wirkspektrum gegen grampositive und gramnegative Bakterien, ist aber gegen Anaerobier unwirksam. Als Monopräparat wird Trimethoprim in der Veterinärmedizin aufgrund der kurzen Halbwertszeit nur selten eingesetzt (Prescott et al, 1988).

6.2.4 Kontraindikationen

Bei Resistenzen, Überempfindlichkeit, schweren Nierenfunktionsstörungen und Erkrankungen des hämatopoetischen Systems ist die Applikation kontraindiziert (Kroker et al, 2002).

Trotz der geringen Affinität an die Dihydrofolatreduktase von Tieren und Menschen wird von einer Applikation während der Schwangerschaft und bei Neugeborenen in der ersten Lebenswoche abgeraten (Schulz 1972).

6.2.5 Unerwünschte Wirkungen

Hemmung der Blutbildung

Trotz der geringen Affinität der Diaminopyrimidinderivate zur Dihydrofolatreduktase der Säugetiere, kann diese partiell gehemmt werden. Die zeigt sich in einer verminderten mitotischen Aktivität der hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark (Rivard et al, 1981).

Hyperkaliämie

Trimethoprim hemmt die Na-K-ATPase in den Nierentubuli und vermindert dadurch die Kaliumausscheidung. Bei chronischer Verabreichung führt dies zu einer Hyperkaliämie, wobei eine verminderte Kaliumausscheidung auch schon nach einer Einzelapplikation auftreten kann (Eiam-Ong et al, 1996).

Folsäureabsorption

Diaminopyrimidine hemmen die intestinale Absorption von Folsäure durch eine kompetitive Hemmung des Folsäuretransporters (Zimmerman et al, 1987). Bei gleichzeitiger Verabreichung sollte die Folsäure 2 Stunden vor oder nach der Antibiotikaapplikation verabreicht werden (Dowling 2004b).

6.2.6 Toxizität

Bei hohen Dosierungen können aufgrund eines Folsäuremangels Symptome einer Knochenmarkdepression entstehen (Prescott et al, 1988).

Wird Trimethoprim oder Pyrimethamin bei trächtigen Tieren während der Organogenese verabreicht, können bei den Foeten Missbildungen wie Hasenscharte, Gaumenspalte, Brachygnathie, Gastroschisis, Oligodactylie und Klumpfuß auftreten (Udall 1969; Chung et al, 1993).

6.2.7 Interaktionen

Sulfonamide

Durch die kombinierte Anwendung wird die bakterielle Folsäuresynthese an zwei aufeinanderfolgenden Schritten gehemmt, mit dem Resultat einer synergistischen und bakteriziden Wirkung (Spoo et al, 2001). Das Spektrum der empfindlichen Bakterien nimmt zu, und die minimale inhibitorische Konzentration wird kleiner (Prescott et al, 1988). Durch die kombinierte Anwendung kann zudem die Resistenzentwicklung vermindert werden (van Miert 1994).

6.3 Kombination Diaminopyrimidinderivate mit Sulfonamiden

Beide Wirkstoffgruppen werden vor allem in Kombination eingesetzt, da sich ihre Wirkung potenziert und das Spektrum der empfindlichen Bakterien zunimmt.

6.3.1 Trimethoprim/Sulfonamid

Dies ist die am häufigsten eingesetzte Kombination. Die optimale synergistische Wirkung wird bei einem Trimethoprim/Sulfonamid-Wirkstoffverhältnis im Plasma von 1:20 erreicht (Dowling 2004a). Dies entspricht einem Wirkstoffverhältnis im Präparat von 1:5.

Indikationen

Die Kombination wirkt bakterizid mit einem breiten Wirkspektrum gegen grampositive und gramnegative Bakterien (Prescott et al, 1988; Dowling 2004a):

- Grampositiv: Streptococcus spp., Actinomyces spp.
- Gramnegativ: Chlamydien, Brucellen, E. coli, Salmonellen, Proteus spp., Pasteurella spp., Haemophilus spp
- Protozoen: Toxoplasma gondii, Eimerien, Sarcocystis neurona

Bei den Staphylokokken, Nokardien, Corynebakterien, Klebsiellen und Enterobacterstämmen treten vermehrt Resistenzen auf. Ein Antibiosogramm vor der Behandlung ist deshalb erforderlich (Dowling 2004a).

Unerwünschte Wirkungen

Die Kombination von Trimethoprim mit Sulfonamiden führt zu einer stärkeren hepatotoxischen Reaktion als bei der Verwendung der Einzelsubstanzen (Twedt et al, 1997).

Beim Pferd ist diese Kombination nur mit grösster Vorsicht intravenös zu verabreichen. Durch eine vagale Stimulation können Hypotension und Kollaps auftreten (van Duijkeren et al, 1994).

Interaktionen

Beim Pferd ist die gleichzeitige Applikation von Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen mit den α_2 -Agonisten Detomidin oder Medetomidin kontraindiziert, da es zu einer Sensibilisierung des Myokards kommt. Die Folgen sind Rhythmusstörungen und Hypotonie (Dowling 2004a); dies kann bis zum Herzstillstand führen. Bei Xylazin und Romifidin konnte diese Reaktion nicht beobachtet werden (Dowling 2004b).

6.3.2 Ormetoprim/Sulfonamid

Ormetoprim wird nur zusammen mit Sulfonamiden, vor allem mit Sulfadimethoxin, angewendet.

Indikationen

Die Kombination kommt bei verschiedenen bakteriellen Erkrankungen des Geflügels und der Fische zum Einsatz (Rehm et al, 1986) und hat bei anderen Tierarten eine gute kokzidiostatische Wirkung. Beim Hund kommt diese Kombination zudem bei Haut- und Weichteilinfektionen mit *Staphylococcus aureus* und *E. coli* zum Einsatz (Plumb 2002).

6.3.3 Pyrimethamin/Sulfonamid

Indikationen

Diese Kombination hat eine gute Wirkung gegen verschiedene Protozoeninfektionen wie Kokzidiose, Toxoplasmose (Greene et al, 1998) und *Sarcocystis neurona* Infektionen beim Pferd (Fenger 2004). Beim Menschen wird sie zur Prophylaxe und Therapie der Malaria eingesetzt (McEvoy 1992).

Unerwünschte Wirkungen

Die Wirkung von Pyrimethamin auf die Dihydrofolatreduktase ist weniger selektiv im Vergleich mit Trimethoprim. Dadurch kommt es häufiger zu Folsäuremangelzuständen während der Pyrimethamintherapie, da auch die Säugetierdihydrofolatreduktase gehemmt wird (Prescott et al, 1988).

Toxizität

Bei trächtigen Stuten, die mit Pyrimethamin/Sulfonamid behandelt werden, kann es bei den Fohlen infolge Folsäuremangels zu Missbildungen wie Nierenhypoplasie, Nephrose, Knochenmarkaplasie oder –hypoplasie kommen (Toribio et al, 1998).

6.4 Dapson

Dapson gehört zur Gruppe der Sulfone, wobei alle klinisch wirksamen Sulfone Derivate von Dapson sind (Petri 2001).

6.4.1 Wirkungsmechanismus

Die bakteriostatische Wirkung von Dapson beruht auf einer kompetitiven Hemmung der Dihydropteroinsäure-Synthetase und ist vergleichbar mit dem Wirkungsmechanismus der Sulfonamide (Stahlmann et al, 2005b). Neben dem antimikrobiellen Effekt hat Dapson auch eine entzündungshemmende und immunmodulierende Wirkung (Lewis et al, 1978).

6.4.2 Indikationen

Dapson wird bei verschiedenen durch Mykobakterien verursachten Infektionen eingesetzt. Dies umfasst beim Menschen die Therapie der Lepra (durch *Mycobacterium leprae* verursacht) und anderen mykobakteriellen Infektionen, wie z.B. der Tuberkulose (McEvoy 1992). Bei Hund und Katze wird es zudem bei Pemphigus foliaceus und Dermatitis herpetiformis angewendet (Allen et al, 2004).

6.4.3 Kontraindikationen

Die Verabreichung des Wirkstoffes Dapson an Tiere, die der Lebensmittelgewinnung dienen, ist in der Schweiz und der Europäischen Union verboten (EMA 1996; Verordnung über die Tierarzneimittel, SR 812.212.27, Anhang 4)!

6.4.4 Unerwünschte Wirkungen

Beim Menschen kann es dosisabhängig zu hämolytischer Anämie mit der Bildung von Heinz-Körperchen und Methämoglobinämie kommen. Die Methämoglobinämie wird wahrscheinlich durch den Dapsonhydroxymetaboliten verursacht (Graham 1975). Auch beim Hund können leichtgradige Anämien, Thrombozytopenien und Neutropenien auftreten (Allen et al, 2004).

6.4.5 Toxizität

In einer Langzeitstudie mit hochdosiertem Dapson kam es bei männlichen Ratten zu einer gering erhöhten Inzidenz von Milztumoren und bei beiden Geschlechtern konnte ein vermehrtes Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen festgestellt werden. In der gleichen Studie trat bei Mäusen keine Tumorbildung auf (Grticute et al, 1980).

6.5 Mesalazin

Mesalazin (Synonym: 5-Aminosalicylsäure) wird meist in Form von Sulfasalazin verabreicht. In diesem Wirkstoff ist Mesalazin durch eine Diazoverbindung an Sulfapyridin gebunden und wird erst im Kolon durch bakterielle Spaltung freigesetzt (Ungemach 2003).

6.5.1 Wirkungsmechanismus

Nach der Spaltung beruht die Wirkung auf lokalen antiinflammatorischen Effekten an und in der Dickdarmschleimhaut durch die Hemmung der Bildung von Entzündungsmediatoren (Ungemach 2003). Mesalazin hemmt sowohl die Cyclooxygenase wie auch die Lipoxygenase und verhindert so die Prostaglandin- und Leukotrienbildung (Peppercorn 1984). Zusätzlich unterdrückt Mesalazin die Chemotaxis der Phagozyten und kann zytotoxische Sauerstoffradikale abfangen (Ungemach 2003).

6.5.2 Indikationen

Mesalazin wird meist in Form von Sulfasalazin verabreicht. Da die Spaltung erst im Colon erfolgt, ist es bei Erkrankungen im Dünndarm wirkungslos. Dieser Wirkstoff wird bei der Behandlung der Inflammatory bowel disease (IBD) (Plumb 2002) und der chronischen ulzerativen Kolitis eingesetzt (Willard 1998). Beim Kleintier kommt Sulfasalazin zudem bei Vaskulitis (Scott et al, 2001a) und subkornealer pustulöser Dermatitis zur Anwendung (Scott et al, 2001b).

6.5.3 Kontraindikationen

Bei Tieren, die eine Salicylatunverträglichkeit aufweisen, ist die Verwendung von Mesalazin kontraindiziert. Solche Unverträglichkeiten kommen besonders häufig bei Katzen vor, da diesen Tieren die Fähigkeit zur Glukuronidierung fehlt (Plumb 2002).

6.5.4 Unerwünschte Wirkungen

Die orale Applikation von Mesalazin kann vor allem beim weiblichen Hund zu einer dosisabhängigen verminderten Tränensekretion führen. Als Folge davon entsteht Keratokonjunktivitis sicca (Barnett et al., 1987).

7 Resultate

7.1 Anwendung der Wirkstoffdatenbank

Unter <http://www.vetpharm.unizh.ch>, der Homepage des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, sind alle Daten zur klinischen Pharmakologie und Toxikologie abrufbar. Innerhalb der Rubrik CliniPharm/CliniTox stehen dem Anwender die folgenden Teilbereiche zur Verfügung: Tierarzneimittelkompendium, Veterinärprodukte, Pharmacovigilance, Wirkstoffdatenbank, Toxikologie/Giftpflanzen, Informationen zum Projekt und externe Links. Durch das Anwählen des Links "Wirkstoffdaten" gelangt der Benutzer auf die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank. Diese kann auch direkt via <http://www.clinipharm.ch> abgerufen werden.

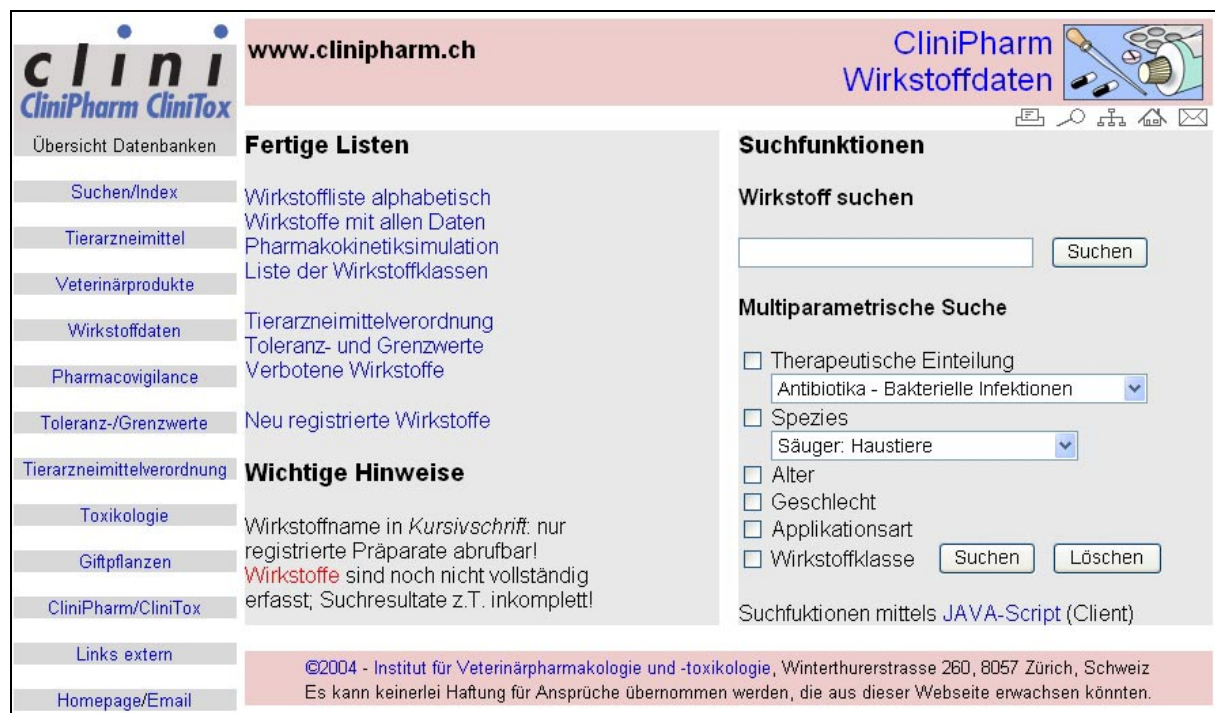


Abbildung 12 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank CliniPharm

Auf der Hauptseite gibt es für den Anwender verschiedene Möglichkeiten, um zu den Informationen über einen bestimmten Wirkstoff zu gelangen. Ist der Name des Wirkstoffes bekannt, kann dieser direkt in das Feld "Wirkstoff suchen" eingegeben werden. Da in der Datenbank sowohl Synonyme als auch die Namen der häufigsten Monopräparate eingegeben wurden, ist gewährleistet, dass der Benutzer durch verschiedene Begriffe zu dem entsprechenden Wirkstoff gelangt.

Eine weitere Möglichkeit bieten die "Fertigen Listen", in denen die Wirkstoffe alphabetisch oder anhand der Wirkstoffklassen geordnet sind. Sucht der Anwender aufgrund einer spezifischen Indikation, Spezies, Alter und Geschlecht des Patienten, Applikationsart oder einer bestimmten Wirkstoffklasse, so steht die "Multi-parametrische Suche" zur Verfügung.

7.1.1 Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens

Im Datenfeld "Wirkstoff suchen" kann der Wirkstoffname oder nur ein Teil davon eingegeben werden. Nach Anklicken des Feldes "*Suchen*" erscheinen alle Wirkstoffe, die diesen Wortteil enthalten. In folgendem Beispiel wird nach dem Wirkstoff Sulfadiazin gesucht und nur der Wortteil "*sulfadi*" eingegeben (*Abbildung 13*). Als Resultat erscheinen folgende Substanzen: Dapson = Sulfadione, Sulfadiazin, Succinylsulfathiazol = Sulfadigesin, Sulfadimethoxin, Sulfadimidin, Sulfamoxol = Sulfadimethyloxazol und Sulfaperin = 5-Methylsulfadiazin (*Abbildung 14*).

The screenshot shows the Clinipharma website interface. At the top, there is a navigation bar with the logo 'clini Clinipharma CliniTox' and the website address 'www.clinipharm.ch'. Below the navigation bar, there is a sidebar with a list of links: 'Übersicht Datenbanken', 'Suchen/Index', 'Tierarzneimittel', 'Veterinärprodukte', 'Wirkstoffdaten', 'Pharmacovigilance', 'Toleranz-/Grenzwerte', 'Tierarzneimittelverordnung', 'Toxikologie', 'Giftpflanzen', 'Clinipharma/CliniTox', 'Links extern', and 'Homepage/Email'. The main content area is divided into two columns. The left column contains 'Fertige Listen' with links to 'Wirkstoffliste alphabetisch', 'Wirkstoffe mit allen Daten', 'Pharmakokinetiksimulation', and 'Liste der Wirkstoffklassen'. It also includes 'Wichtige Hinweise' with a warning about incomplete search results. The right column contains 'Suchfunktionen' with a search bar labeled 'Wirkstoff suchen' containing the text 'sulfadi' and a 'Suchen' button. Below this is the 'Multiparametrische Suche' section with various filters: 'Therapeutische Einteilung' (Antibiotika - Bakterielle Infektionen), 'Spezies' (Säuger: Haustiere), 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse'. There are 'Suchen' and 'Löschen' buttons at the bottom of the filters. At the very bottom, there is a footer with copyright information: '©2004 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz' and a disclaimer: 'Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

Abbildung 13 Wirkstoffsuche mit direkter Eingabe von "sulfadi"



Suchergebnis für "sulfadi"

Wirkstoffe / Inhaltsstoffe

Suchen/Index	Dapson = Sulfadione
Tierarzneimittel	Succinylsulfathiazol = Sulfadigesin
Veterinärprodukte	Sulfadiazin = Silbersulfadiazin
Wirkstoffdaten	Sulfadiazin
Pharmacovigilance	Sulfadiazin = Sulfadiazin-Natrium
Toleranz-/Grenzwerte	Sulfadiazin = Sulfadiazine
Tierarzneimittelverordnung	Sulfadimethoxin
Toxikologie	Sulfadimethoxin = Sulfadimethoxin-Natrium
Giftpflanzen	Sulfadimethoxin = Sulfadimethoxine
CliniPharm/CliniTox	Sulfadimidin = Sulfadimethylpyrimidine
Links extern	Sulfadimidin
	Sulfadimidin = Sulfadimidin-Natrium
	Sulfadimidin = Sulfadimidine
	Sulfamoxol = Sulfadimethyloxazol
	Sulfaperin = 5-Methylsulfadiazin

©2006 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 14 Suchergebnisse nach der Eingabe von "sulfadi"

Durch das Anklicken des gesuchten Wirkstoffes Sulfadiazin wird man direkt mit der ersten Seite des Wirkstoffeintrages Sulfadiazin verbunden (Abbildung 15).



Sulfadiazin - Chemie

Wirkstoffklasse: Sulfonamide und Trimethoprim

Synonyme: Sulfadiazine; Sulfapyrimidin; Flammazine; Silvertone; Brandiazin

CAS-Nummern: Silbersulfadiazin = 22199-08-2
Sulfadiazin = 68-35-9
Sulfadiazin-Natrium = 547-32-0

Chemische Eigenschaften

Indikationen Die Originalsubstanz der Sulfonamide ist der Azofarbstoff Prontosil, der 1932 entdeckt und 1935 erstmals als Sulfanilamid therapeutisch eingesetzt wurde (Spoo 2001). Sulfonamide sind synthetische Derivate des Para-Amino-Benzoe-Sulfonamids (Sulfanilamid) und bestehen aus einem Benzolkern mit einer Amino- und einer Sulfonamidgruppe (Kroker 2003c; McEvoy 1992). Die para-Stellung der beiden Seitenketten ist wichtig für die antimikrobielle Aktivität. Durch unterschiedliche Substitution am Stickstoff der Sulfonamidgruppe entstehen verschiedene Derivate mit unterschiedlicher Löslichkeit, Proteinbindung, Gewebeverteilung, Metabolisierungs- und Eliminationsrate (McEvoy 1992). Sulfonamide sind schwache organische Säuren und liegen als weisses kristallines Pulver vor (Spoo 2001). Im Allgemeinen ist die Löslichkeit in Wasser schlecht, die Natriumsalze hingegen sind gut wasserlöslich (McEvoy 1992).

Dosierungen Para-Amino-Benzoe-Sulfonamids (Sulfanilamid) und bestehen aus einem Benzolkern mit einer Amino- und einer Sulfonamidgruppe (Kroker 2003c; McEvoy 1992). Die para-Stellung der beiden Seitenketten ist wichtig für die antimikrobielle Aktivität. Durch unterschiedliche Substitution am Stickstoff der Sulfonamidgruppe entstehen verschiedene Derivate mit unterschiedlicher Löslichkeit, Proteinbindung, Gewebeverteilung, Metabolisierungs- und Eliminationsrate (McEvoy 1992). Sulfonamide sind schwache organische Säuren und liegen als weisses kristallines Pulver vor (Spoo 2001). Im Allgemeinen ist die Löslichkeit in Wasser schlecht, die Natriumsalze hingegen sind gut wasserlöslich (McEvoy 1992).

Unerwünschte Wirk. Sulfadiazin hat den chemischen Namen 4-Amino-N-2-pyrimidinylbenzenesulfonamid und die chemische Formel lautet $C_{10}H_{10}N_4O_2S$. Das Molekulargewicht beträgt 250,28. Sulfadiazin ist ein weisses oder leicht gelbliches geruchloses Pulver mit einem Schmelzpunkt bei 252 - 256°C. Die Löslichkeit in Alkohol, Aceton und Wasser (13 mg/100 ml bei einem pH von 5,5 und 200 mg/100 ml bei einem pH von 7,5) ist schlecht. Im menschlichen Serum beträgt die Löslichkeit bei 37°C 1 g/620 ml und in Kaliumlösungen, Natriumhydroxid und Ammoniumwasser ist Sulfadiazin frei löslich (O'Neil 2001). Der pK_a liegt bei 6,4 (Nielsen 1977a).

Toxizität

Interaktionen

Toleranz-/Grenzwerte

Präparate

Abbildung 15 Erste Seite des Wirkstoffeintrages Sulfadiazin

7.1.2 Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste

Mittels des Links "Wirkstoffliste alphabetisch" wird dem Anwender die Möglichkeit gegeben, in einer alphabetischen Auflistung die gesuchte Substanz zu finden. Es kann entweder der Anfangsbuchstabe des Wirkstoffes oder die gesamte Liste angewählt werden.



Abbildung 16 Alphabetische Liste der Wirk- und Inhaltsstoffe

7.1.3 Suche mittels Wirkstoffklasse

Ist die Wirkstoffklasse bekannt, kann in der Rubrik “Fertige Listen“ die Suche mittels des Links “Liste der Wirkstoffklassen“ erfolgen. Die Wirkstoffklassen erscheinen in alphabetischer Reihenfolge (*Abbildung 17*). Nach Anklicken der gewünschten Wirkstoffklasse erscheinen alle dazugehörigen Substanzen.



clini
CliniPharm CliniTox

Übersicht Datenbanken

Wirk- und Inhaltsstoffklassen

CliniPharm Wirkstoffdaten

Chemikalien

- ACE-Hemmer
- Acetamidderivate
- Acridinderivate
- Aldehyd
- Alkaloide
- Alkanolamine
- Alkohole
- Alkylamine
- Allylamine
- Aluminium und Aluminiumverbindungen
- Armeisensäurederivate
- Aminoglykoside
- Aminosäuren und Derivate
- Ammonium und Ammoniumverbindungen
- Anorganische Gase
- Ansamycingruppe
- Anthranilsäurederivate
- Antimonverbindungen
- Arsen und Arsenverbindungen
- Avermectine / Makrozyklische Laktone
- Azaspirodecandionderivate
- Barbiturate

Abbildung 17 Liste der Wirkstoffklassen in alphabetischer Reihenfolge



clini
CliniPharm CliniTox

Übersicht Datenbanken

Wirkstoffklasse Diaminopyrimidinderivate (Trimethoprim u.a.)

CliniPharm Wirkstoffdaten

- Aditoprim
- Baquiloprim
- Ormetoprim
- Pyrimethamin
- Trimethoprim

©2006 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 18 Liste der Substanzen in der Wirkstoffklasse “Diaminopyrimidinderivate (Trimethoprim u.a.)“

7.1.4 Multiparametrische Suche

Die multiparametrische Suche ermöglicht dem Anwender ein schnelles Auffinden der Wirkstoffe nach bestimmten vorgegebenen Kriterien. Folgende Suchparameter können einzeln oder in Kombination definiert werden:

- Therapeutische Einteilung
- Spezies (Patient)
- Alter (Patient)
- Geschlecht (Patient)
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

Therapeutische Einteilung

Die in dieser Dissertation bearbeiteten Wirkstoffe sind der therapeutischen Gruppe "Antibiotika – bakterielle Infektionen" zugeteilt.

Innerhalb dieser Gruppe wurden die Wirkstoffe anhand der Indikationen folgenden Rubriken zugeordnet:

- Bewegungsapparat – Gelenke
- Gastrointestinaltrakt – Darm
- Genitaltrakt und Keimdrüsen
- Haut und Hautorgane
- Nieren und Harntrakt
- Respirationstrakt – obere Atemwege
- Respirationstrakt – untere Atemwege
- Septikämie
- Sinnesorgane – Augen
- Sinnesorgane – Ohren
- Zentralnervensystem / Meningen

Die Substanzen mit einer kokzidiostatischen Wirkung wurden zudem den entsprechenden Protozoenarten der verschiedenen Spezies zugeordnet.

Spezies

Die Suche nach einem Wirkstoff kann auf verschiedene Spezies eingeschränkt werden:

- Säuger: Haustiere (Katze, Hund, Pferd, Schwein, Rind, Schaf, Ziege)
- Säuger: Heim-, Zoo- und Wildtiere (Kaninchen, Maus, Ratte, Meerschweinchen, Chinchilla, Degu, Gerbil, Hamster, Igel, Hörnchen, Frettchen und Marder, Skunk, Wildwiederkäuer, Wildschweine, Kameliden, Elefanten, Grosskatzen, Wildcaniden, Bären, Affen, Wale, Delphine und Tümmler)
- Reptilien und Amphibien (Schildkröten, Schlangen, Echsen, Amphibien)
- Vögel (Geflügel, Enten & Gänse, Tauben, Papageien & Sittiche, Sing- und Käfigvögel, Greifvögel)
- Fische und Insekten (Fische, Bienen)

In dieser Dissertation wurden die folgenden Tierarten berücksichtigt:

- Katze
- Hund
- Pferd
- Rind
- Schwein
- Schaf
- Ziege
- Kameliden

Alter

Es wird zwischen neonatalen Tieren, Jungtieren und adulten Tieren unterschieden.

Geschlecht

Es kann nach dem weiblichen oder männlichen Geschlecht gesucht werden. Das Geschlecht ist bei den in dieser Dissertation berücksichtigten Daten jedoch nur von untergeordneter Bedeutung. Ausnahmen bilden die Wirkstoffe mit Indikationen und Dosierungsangaben betreffend des weiblichen oder männlichen Genitaltraktes, sowie des Euters.

Applikationsart

Die bearbeiteten Substanzen können nach folgenden Applikationsarten gesucht werden:

- oral
- intravenös
- intramuskulär
- subkutan
- intrauterin
- intramammär
- konjunktival
- topisch
- tracheal

Wirkstoffklasse

Die Suche kann auch aufgrund der Wirkstoffklasse eingegrenzt werden. Die bearbeiteten Substanzen wurden folgenden Klassen zugeordnet:

- Sulfonamide und Sulfon-Antibiotika
- Diaminopyrimidinderivate (Trimethoprim u.a.)
- Salicylsäurederivate

7.2 Anwendungsbeispiele

7.2.1 Fall 1

Signalement

Kalb, weiblich, 4 Wochen

Fragestellung

Das Kalb ist dem Bauer aufgrund fehlender Trinklust und Apathie aufgefallen. Der beigezogene Tierarzt stellt zudem fest, dass das Tier Fieber hat und bei der Untersuchung zeigt sich eine Hyperästhesie sowie Schmerzen beim Bewegen des Kopfes. Durch die genaue Anamnese wird bekannt, dass das Kalb nach der Geburt eine Nabelentzündung hatte. Der Verdacht einer Streuung der Bakterien mit den Folgen einer Meningitis wird gestellt. Auf der Suche nach einem Antibiotika, dass die Blut-Hirn-Schranke durchdringen kann, gelangt der Tierarzt auf die Wirkstoffdatenbank des CliniPharm-Projektes.

Er öffnet die Hauptseite des CliniPharm und sucht einen Wirkstoff mittels der multiparametrischen Suche. Zur genaueren Suche wählt er die therapeutische Einteilung "Antibiotika – Bakterielle Infektionen", die Spezies "Säuger: Haustiere" sowie das Alter als Suchkriterium aus.

The screenshot displays the CliniPharm website interface. The header includes the logo 'clini CliniPharm CliniTox', the URL 'www.clinipharm.ch', and the title 'CliniPharm Wirkstoffdaten'. The main content area is divided into several sections:

- Übersicht Datenbanken:** A list of database categories including Suchen/Index, Tierarzneimittel, Veterinärprodukte, Wirkstoffdaten, Pharmacovigilance, Toleranz-/Grenzwerte, Tierarzneimittelverordnung, Toxikologie, Giftpflanzen, CliniPharm/CliniTox, Links extern, and Homepage/Email.
- Fertige Listen:** A list of pre-defined lists including Wirkstoffliste alphabetisch, Wirkstoffe mit allen Daten, Pharmakokinetiksimulation, Liste der Wirkstoffklassen, Tierarzneimittelverordnung, Toleranz- und Grenzwerte, Verbotene Wirkstoffe, Neu registrierte Wirkstoffe, and Masseinheiten / Umrechnungen.
- Wichtige Hinweise:** A section with important notes, including 'Wirkstoffname in Kursivschrift: nur registrierte Präparate abrufbar!' and 'Wirkstoffe sind noch nicht vollständig erfasst, Suchresultate z.T. inkomplett!'.
- Suchfunktionen:** A section for searching drugs, featuring a 'Wirkstoff suchen' input field and a 'Suchen' button. Below this is the 'Multiparametrische Suche' section, which includes checkboxes for 'Therapeutische Einteilung', 'Spezies', 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse'. The 'Therapeutische Einteilung' dropdown is set to 'Antibiotika - Bakterielle Infektionen', and the 'Spezies' dropdown is set to 'Säuger: Haustiere'. The 'Alter' checkbox is checked. There are 'Suchen' and 'Löschen' buttons at the bottom of this section.

The footer contains copyright information: '©2004 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz' and a disclaimer: 'Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

Abbildung 19 Anwendung der multiparametrischen Suche

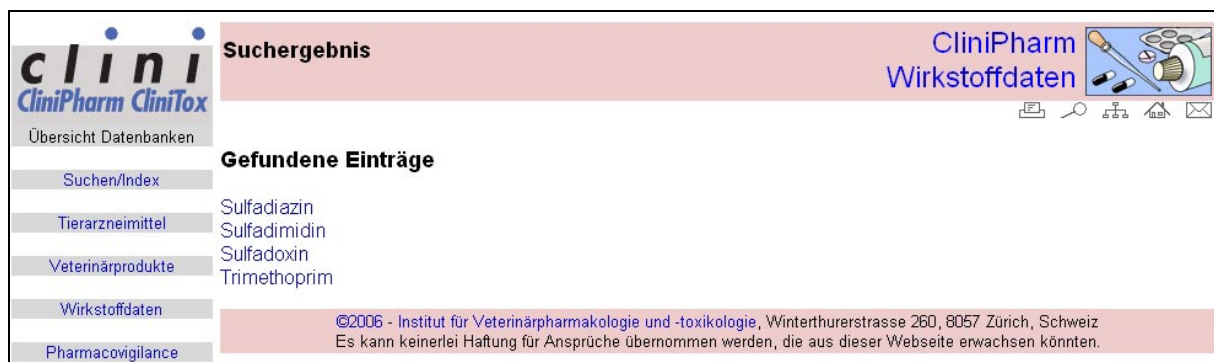
Der Tierarzt erhält nun eine weitere Auswahl und wählt aus verschiedenen Rubriken unter Antibiotika – Bakterielle Infektionen “Zentralnervensystem / Meningen“, bei der Spezies das “Rind“ sowie beim Alter “Jungtier“ aus.



The screenshot shows the CliniPharm search interface. On the left is a sidebar with navigation links: Übersicht Datenbanken, Suchen/Index, Tierarzneimittel, Veterinärprodukte, Wirkstoffdaten, Pharmacovigilance, Tierarzneimittelverordnung, Toxikologie, and Giftpflanzen. The main area is titled 'Suchkriterien' and contains several dropdown menus and buttons. The 'Bakterielle Infektionen' dropdown is set to 'Zentralnervensystem / Meningen'. The 'Tierspezies' dropdown is set to 'Rind'. The 'Altersbereich' dropdown is set to 'Jungtier'. There are 'Suchen' and 'Löschen' buttons. At the top right, there is a 'CliniPharm Wirkstoffdaten' logo and a small icon of a microscope. At the bottom, there is a copyright notice: '©2006 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

Abbildung 20 Auswahl der Suchkriterien

Nun erscheint eine Auswahl mit Wirkstoffen, die für diese Indikation beim Kalb zur Verfügung stehen.



The screenshot shows the CliniPharm search interface with the title 'Suchergebnis'. The sidebar is the same as in the previous screenshot. The main area is titled 'Gefundene Einträge' and lists four substances: Sulfadiazin, Sulfadimidin, Sulfadoxin, and Trimethoprim. At the bottom, there is a copyright notice: '©2006 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

Abbildung 21 Auswahl der möglichen Substanzen

Der Tierarzt entscheidet sich für die Anwendung des Sulfonamides Sulfadiazin und klickt auf den Link um genauere Angaben über diesen Wirkstoff zu erhalten.

		Sulfadiazin - Chemie		CliniPharm Wirkstoffdaten 	
Sulfadiazin		Wirkstoffklasse: Sulfonamide und Trimethoprim			
Index/Suchen		Synonyme: Sulfadiazine; Sulfapyrimidin; Flammazine; Silvertone; Brandiazin			
Chemie		CAS-Nummern: Silbersulfadiazin = 22199-08-2 Sulfadiazin = 68-35-9 Sulfadiazin-Natrium = 547-32-0			
Pharmakologie		Chemische Eigenschaften			
Pharmakokinetik		Indikationen Die Originalsubstanz der Sulfonamide ist der Azofarbstoff Prontosil, der 1932 entdeckt und 1935 erstmals als Sulfanilamid therapeutisch eingesetzt wurde (Spoo 2001). Sulfonamide sind synthetische Derivate des Para-Amino-Benzoe-Sulfonamids (Sulfanilamid) und bestehen aus einem Benzolkern mit einer Amino- und einer Sulfonamidgruppe (Kroker 2003c; McEvoy 1992). Die para-Stellung der beiden Seitenketten ist wichtig für die antimikrobielle Aktivität. Durch unterschiedliche Substitution am Stickstoff der Sulfonamidgruppe entstehen verschiedene Derivate mit unterschiedlicher Löslichkeit, Proteinbindung, Gewebeverteilung, Metabolisierungs- und Eliminationsrate (McEvoy 1992). Sulfonamide sind schwache organische Säuren und liegen als weisses kristallines Pulver vor (Spoo 2001). Im Allgemeinen ist die Löslichkeit in Wasser schlecht, die Natriumsalze hingegen sind gut wasserlöslich (McEvoy 1992).			
Dosierungen		Toxizität			
Kontraindikationen		Interaktionen			
Unerwünschte Wirk.		Toleranz-/Grenzwerte			
Toxizität		Präparate			
Interaktionen		Sulfadiazin hat den chemischen Namen 4-Amino-N-2-pyrimidinylbenzenesulfonamid und die chemische Formel lautet $C_{10}H_{10}N_4O_2S$. Das Molekulargewicht beträgt 250,28. Sulfadiazin ist ein weisses oder leicht gelbliches geruchloses Pulver mit einem Schmelzpunkt bei 252 - 256°C. Die Löslichkeit in Alkohol, Aceton und Wasser (13 mg/100 ml bei einem pH von 5,5 und 200 mg/100 ml bei einem pH von 7,5) ist schlecht. Im menschlichen Serum beträgt die Löslichkeit bei 37°C 1 g/620 ml und in Kaliumlösungen, Natriumhydroxid und Ammoniumwasser ist Sulfadiazin frei löslich (O'Neil 2001). Der pK_a liegt bei 6,4 (Nielsen 1977a).			

Abbildung 22 Erste Seite des Wirkstoffeintrages Sulfadiazin

Durch Anklicken der Rubrik "Dosierungen" kann die empfohlene Dosis für diese Indikation eingesehen werden.

Hier steht nun die Dosierung für die orale Applikation und zudem wird ersichtlich, dass Sulfadiazin bei Meningitis in Kombination mit Trimethoprim angewendet wird.


	Sulfadiazin	Index/Suchen	Chemie	Pharmakologie	Pharmakokinetik	Indikationen	Dosierungen	E. coli
								- 25 mg/kg Sulfadiazin und 5 mg/kg Trimethoprim 1 x täglich für 3 - 5 Tage (Daniels 1977)
								Salmonellen
								- 25 mg/kg Sulfadiazin und 5 mg/kg Trimethoprim 1 x täglich für 3 - 5 Tage (Daniels 1977; White 1981b)
								Septische Arthritis
								- 12,5 mg/kg Sulfadiazin und 2,5 mg/kg Trimethoprim 2 x täglich (Shoaf 1989)
	oral							Meningitis
								- 12,5 mg/kg Sulfadiazin und 2,5 mg/kg Trimethoprim 2 x täglich (Shoaf 1989)

Abbildung 23 Eintrag der Seite "Sulfadiazin – Dosierungen"

Um alle in der Schweiz zugelassenen Präparate mit diesem Wirkstoff zu erhalten, klickt der Tierarzt auf den Link "Präparate" und bekommt eine Auswahl von Tierarzneimitteln. Es wird ersichtlich, dass in der Schweiz nur Kombinationspräparate mit dem Wirkstoff Sulfadiazin zugelassen sind.

Sulfadiazin - Präparate	
Tierarzneimittel (Schweiz)	
Kombinationspräparate	
Pharmakologie	Bisolvomycin® Sulfa ad us. vet. ^M , Pulver
Pharmakokinetik	Diaprim ad us. vet., Tabletten
Indikationen	Norodine 24 ad us. vet., Injektionslösung
Dosierungen	Tribrisen 40 ad us. vet., Paste
	Triperos ad us. vet., Tabletten
	Vesuprim ad us. vet., wässrige Injektionslösung

Abbildung 24 Liste der Präparate mit dem Wirkstoff Sulfadiazin

7.2.2 Fall 2

Signalement

Hund, Mischling, männlich, nicht kastriert, 6 Jahre

Anamnese und klinische Untersuchung

Die Besitzerin stellt ihren Hund aufgrund von häufigem Harnabsatz mit schmerzhafter Miktion vor. Dieses Problem trat bei diesem Tier bereits mehrmals auf. Bei der klinischen Untersuchung zeigt der Rüde Fieber, der Harn ist trübe und enthält Blut und Epithelzellen. Der Tierarzt stellt die Diagnose einer Harnwegsinfektion, kompliziert durch eine Prostatitis.

Dem Tierarzt ist bekannt, dass Trimethoprim eine gute Verteilung ins Gewebe hat und möchte sich nun vergewissern, dass dieser Wirkstoff zur Therapie geeignet ist, und mit welcher Dosierung er die Prostatitis behandeln muss.

Er öffnet die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank (<http://www.clinipharm.ch>) und gibt den Begriff "trim" ein (Abbildung 26).

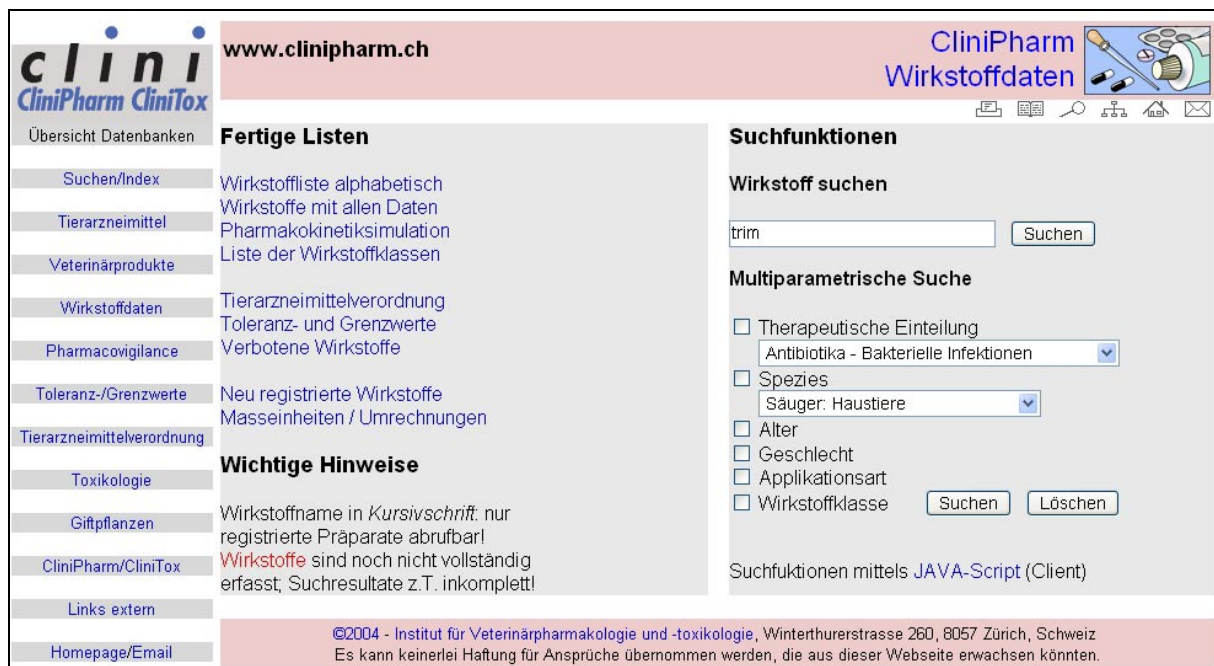


Abbildung 25 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank

Das Suchergebnis mit dem Begriff "trim" ergibt 5 Wirkstoffe: Cetrimonium, Clotrimazol, Prednisolon = Prednisolontrimethylacetat, Sulfamethoxazol = Bactrim und Trimethoprim (Abbildung 27).



The screenshot shows the CliniPharm CliniTox search results for the term "trim". The page has a header with the CliniPharm CliniTox logo on the left and the CliniPharm Wirkstoffdaten logo on the right. Below the header is a navigation menu with links: Übersicht Datenbanken, Suchen/Index, Tierarzneimittel, Veterinärprodukte, Wirkstoffdaten, Pharmacovigilance, Toleranz-/Grenzwerte, and Tierarzneimittelverordnung. The main content area is titled "Suchergebnis für 'trim'" and lists the following results:

Wirkstoffe / Inhaltsstoffe
Cetrimonium
Clotrimazol
Clotrimazol = Lotrimin
Prednisolon = Prednisolontrimethylacetat
Sulfamethoxazol = Bactrim
Trimethoprim = Infectotrimet
Trimethoprim

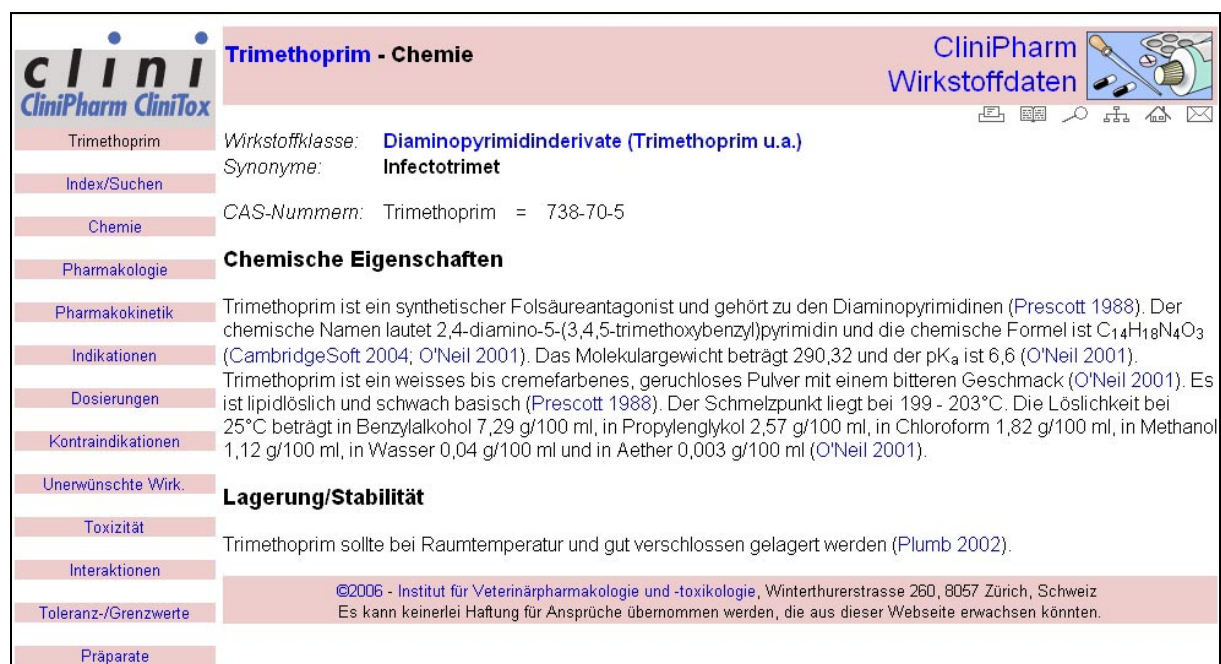
Below this table is a section titled "Wirkstoffklassen" with the following entry:

Tierarzneimittelverordnung
Diaminopyrimidinderivate (Trimethoprim u.a.)

At the bottom of the page, there is a copyright notice: ©2006 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 26 Resultat der Suche mit dem Begriff "trim"

Durch das Anklicken des Wirkstoffes Trimethoprim wird der entsprechende Eintrag der Wirkstoffdatenbank geöffnet. Auf der linken Seite sind alle anwählbaren Rubriken ersichtlich (z.B. Pharmakologie, Indikationen, Dosierungen etc.), welche der Tierarzt mit dem entsprechendem Link einsehen kann.



The screenshot shows the CliniPharm CliniTox entry for Trimethoprim. The page has a header with the CliniPharm CliniTox logo on the left and the CliniPharm Wirkstoffdaten logo on the right. Below the header is a navigation menu with links: Trimethoprim, Index/Suchen, Chemie, Pharmakologie, Pharmakokinetik, Indikationen, Dosierungen, Kontraindikationen, Unerwünschte Wirk., Toxizität, Interaktionen, Toleranz-/Grenzwerte, and Präparate. The main content area is titled "Trimethoprim - Chemie" and contains the following information:

Wirkstoffklasse: Diaminopyrimidinderivate (Trimethoprim u.a.)

Synonyme: Infectotrimet

CAS-Nummern: Trimethoprim = 738-70-5

Chemische Eigenschaften

Pharmakokinetik Trimethoprim ist ein synthetischer Folsäureantagonist und gehört zu den Diaminopyrimidinen (Prescott 1988). Der chemische Namen lautet 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin und die chemische Formel ist $C_{14}H_{18}N_4O_3$ (CambridgeSoft 2004; O'Neil 2001). Das Molekulargewicht beträgt 290,32 und der pK_a ist 6,6 (O'Neil 2001).

Indikationen Trimethoprim ist ein weisses bis cremefarbenes, geruchloses Pulver mit einem bitteren Geschmack (O'Neil 2001). Es ist lipidlöslich und schwach basisch (Prescott 1988). Der Schmelzpunkt liegt bei 199 - 203°C. Die Löslichkeit bei 25°C beträgt in Benzylalkohol 7,29 g/100 ml, in Propylenglykol 2,57 g/100 ml, in Chloroform 1,82 g/100 ml, in Methanol 1,12 g/100 ml, in Wasser 0,04 g/100 ml und in Aether 0,003 g/100 ml (O'Neil 2001).

Lagerung/Stabilität Trimethoprim sollte bei Raumtemperatur und gut verschlossen gelagert werden (Plumb 2002).

At the bottom of the page, there is a copyright notice: ©2006 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 27 Erste Seite des Wirkstoffeintrages Trimethoprim

Um sicherzugehen, dass Trimethoprim in die Prostata diffundieren kann, wählt der Tierarzt den Link "Pharmakokinetik" mit den Angaben über die Verteilung (*Abbildung 29*). Dort ist ersichtlich, dass sich Trimethoprim gut in die Gewebe verteilt und beim Hund hohe Prostatakonzentrationen erreicht.


	Verteilung
Trimethoprim	Bei physiologischem pH liegt Trimethoprim zu 40% (Prescott 1988) bis 50% (Stamey 1973) in der nicht ionisierten membrangängigen Form vor. Es diffundiert schnell vom Plasma ins Gewebe und verbleibt dort längere Zeit in hohen Konzentrationen (Garwacki 1996). In den meisten Gewebe liegen die Konzentrationen über der Plasmakonzentration (Rasmussen 1979a; Tras 1998). Eine Ausnahme bildet die cerebrospinale Flüssigkeit, in der Konzentrationen bis 40% der Plasmakonzentration erreicht werden (Lindsay 2001). Trimethoprim diffundiert gut in die Bronchien und erreicht dort Konzentrationen, die im Gleichgewicht mit der Plasmakonzentration sind (Boothe 2002b). Aufgrund der guten Verteilung im Körper bildet die Gewebeflüssigkeit ein Reservoir für Trimethoprim (Sigel 1981b).
Index/Suchen	
Chemie	
Pharmakologie	
Pharmakokinetik	Wirkstoffe, die in die Prostata diffundieren können, haben eine gute Lipidlöslichkeit, eine minimale Plasmaproteinbindung und einen pK _a -Wert, bei dem ein grosser Teil des Wirkstoffes in der nicht ionisierten Form vorliegt. Trimethoprim erfüllt diese Bedingungen (Granato 1973) und erreicht beim Hund hohe Prostatakonzentrationen, die 300 - 400% der Plasmakonzentration entsprechen (Robb 1971; Madsen 1976). Nach einer oralen Applikation von 5 mg/kg beträgt die mittlere Plasmakonzentration $5,5 \pm 0,7$ µg/ml und die mittlere Prostatakonzentration $20,8 \pm 3,4$ µg/ml (Robb 1971). Auch bei höheren Plasmakonzentrationen gelangt Trimethoprim ohne Sättigungskinetik in die Prostata (Stamey 1973). Trimethoprim ist auch im Knochen nachweisbar, wobei die Konzentration in der Spongiosa höher ist als im Kortex und im Knochenmark. Bei einer Plasmakonzentration von $3 \pm 0,39$ µg/ml wird im Kortex eine Konzentration von 0,06 µg/g, in der Spongiosa 1,8 µg/g und im Knochenmark 0,67 µg/g erreicht (Iversen 1982).
Indikationen	
Dosierungen	
Kontraindikationen	
Unerwünschte Wirk.	
Toxizität	

Abbildung 28 Rubrik "Pharmakokinetik" des Wirkstoffes Trimethoprim

Der Tierarzt sucht nun Informationen über die Dosierung von Trimethoprim beim Rüden und wählt dazu den Link "Dosierungen" (*Abbildung 30*). Hier sieht er, dass Trimethoprim in Kombination mit Sulfadiazin beim Rüden angewendet wird. Der vorhandene Link führt direkt zu den Dosierungsangaben für diese Kombination.


	oral	Trimethoprim/Sulfonamid Siehe unter Sulfadiazin , Sulfadimethoxin , Sulfadimidin , Sulfadoxin , Sulfamethoxazol
	oral (Rüde)	Trimethoprim/Sulfonamid Siehe unter Sulfadiazin
	oral (Hündin)	Trimethoprim/Sulfonamid Siehe unter Sulfadiazin

Abbildung 29 Rubrik "Dosierungen" des Wirkstoffes Trimethoprim

Durch Anklicken des Links "Sulfadiazin" gelangt der Tierarzt direkt in die Rubrik "Dosierungen" des Wirkstoffes Sulfadiazin und findet die empfohlene Dosierung für die Therapie einer Prostatitis (*Abbildung 31*).

oral (Rüde)	Prostatitis - 25 mg/kg Sulfadiazin und 5 mg/kg Trimethoprim 2 x täglich (Wilcke 1988)
-------------	---

Abbildung 30 Rubrik "Dosierungen" des Wirkstoffes Sulfadiazin

8 Diskussion

8.1 CliniPharm/CliniTox

Das Projekt CliniPharm/CliniTox ist ein computerunterstütztes Informations- und Beratungssystem für die Pharmakotherapie und Toxikologie in der veterinärmedizinischen Praxis. Mit der vorliegenden Dissertation wurde die bestehende Datenbank mit den Wirkstoffgruppen Sulfonamide und Diaminopyrimidinderivate erweitert.

8.2 Zielpublikum

Die Informationen des Projektes CliniPharm/CliniTox sind jederzeit frei zugänglich und ermöglichen der praktizierenden Tierärztin/dem praktizierenden Tierarzt einen raschen Zugriff auf relevante pharmakologische Daten sowie ein Entscheidungshilfesystem für die Pharmakotherapie und Toxikologie. Immer häufiger wird die Datenbank auch von Tierbesitzern benutzt, die Informationen über die Behandlung ihres Tieres erhalten möchten. Über die Adresse <http://www.vetpharm.unizh.ch> beziehungsweise <http://www.clinipharm.ch> ist die Datenbank jederzeit und ortsungebunden abrufbar.

8.3 Vorteile von CliniPharm/CliniTox

Die Datenbank bietet gegenüber den konventionellen Informationssystemen, wie Publikationen und Fachbücher, folgende Vorteile:

- Eine schnelle und gezielte Suche wird über die computergestützten Suchfunktionen ermöglicht.
- Eine übersichtliche und einheitliche Darstellung erlaubt es dem Anwender schnell die gewünschten Informationen aufzufinden.
- Die Datenbank kann laufend geändert, ergänzt und aktualisiert werden.
- Die Informationen sind orts- und zeitungebunden von allen interessierten Personen abrufbar.
- Verschiedene Links sind in der Datenbank eingefügt und ermöglichen so den Zugriff zu weiteren Informationssystemen.

8.4 Relevanz von CliniPharm/CliniTox

Durch die in der neuen Tierarzneimittelverordnung vom 18. August 2004 definierten Umwidmungsregeln kommt der Datenbank eine weitere wichtige Bedeutung zu. Diese Umwidmungsregeln ermöglichen den Einsatz von Wirkstoffen für eine andere nicht zugelassene Tierart, sowie die Verwendung von zugelassenen Humanarzneimitteln in der Veterinärmedizin. Die Datenbank bietet somit den praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten eine wichtige Informationsquelle, um

sich über Therapiemöglichkeiten, Dosierungen und mögliche Nebenwirkungen zu informieren. Zudem kommt die Datenbank bei der Ausbildung der Veterinärstudenten als Lehrmittel zum Einsatz. In Zukunft wird die Bedeutung des Internets als Informations- und Arbeitsmedium immer wichtiger, was wahrscheinlich weiter zu einer Zunahme der Zugriffe auf diese Datenbank führen wird.

Glossar

Browser:	Software, welche HTML-Seiten lesen und darstellen kann. Bekannte Web-Browser sind Microsoft Internet Explorer und Mozilla Firefox.
Datenbank:	Sammlung strukturierter Daten
Formatierungs-Tags:	Befehlssequenzen innerhalb eines Textes, die bei dessen Ausgabe eine Formatierung erzeugen.
Homepage:	Start- oder Hauptseite eines Informationsanbieters auf dem Internet.
HTML:	<i>Hyper Text Markup Language</i> : Seitenbeschreibungssprache für Dokumente auf dem Internet, die mit einem Browser darstellbar sind.
HTML-Dokument:	Dokument im HTML-Format
Hypertext:	Ein Text, welcher Links zu einem anderen Text oder digitalen Informationen enthält. Ein Hypertext ist interaktiv und ermöglicht durch Klicken auf Wörter oder Bilder Zugang zu weiteren Informationen.
Internet:	Internet ist die Kurzbezeichnung für Interconnected Network und stellt einen Zusammenschluss von vielen internationalen Computernetzwerken dar.
Link:	Ein Link ist ein markierter Verbindungspunkt in einem HTML-Dokument, nach dessen Anwahl der Anwender Zutritt zu einem weiteren Dokument erhält.
Netzwerk:	Die elektronische Verbindung verschiedener Computer untereinander wird als Netzwerk bezeichnet.

- Paradox:** Software zur Erstellung einer Datenbank, in welcher die evaluierten und strukturierten Daten zu einem Wirkstoff als Text eingegeben werden. Den Daten werden Formatierungsbefehle zugefügt. Für die Formatierung enthält die Software ein eigens erstelltes Programm, das aus dem Text mit den Befehlssequenzen ein HTML- oder ein Word-Dokument erzeugt.
- WWW:** World Wide Web: weltweites hypertextbasiertes Informationsangebot im Internet. Der Benutzer benötigt einen Browser sowie einen Internetanschluss, um auf Dokumente zugreifen zu können.

9 Literaturverzeichnis (Wirkstoffgrundlagen)

Allen DG, Dowlin PM & Smith DA (2004)

Handbook of Veterinary Drugs.
Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (USA), 1111 pp

Althaus FR, Mevissen M & Nägeli H (2005/2006)

Pharmakologie II: Antimikrobielle Wirkstoffe.
Begleittext für die Studierenden der Veterinärmedizin, Zürich (CH)

Barnett KC & Joseph EC (1987)

Keratoconjunctivitis sicca in the dog following 5-aminosalicylic acid administration.
Hum Exp Toxicol/Hum Toxicol 6(5), pp 377-383

Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL & Craig WA (1981)

Postantibiotic suppression of bacterial growth.
Rev Infect Dis 3(1), pp 28-37

Cacini W (1987)

In vivo renal tubular secretion of trimethoprim without metabolism.
Biochem Pharmacol 36(16), pp 2693-2695

Chung MK, Han SS & Roh JK (1993)

Synergistic embryotoxicity of combination pyrimethamine and folic acid in rats.
Reprod Toxicol 7(5), pp463-468

Clipsham RC (1980)

Sulfonamides: Adverse reactions and toxicities.
Vet Hum Toxicol 22(1), pp 28-30

Collins KB, Moore CP & Hagee JH (1986)

Sulfonamide-associated keratoconjunctivitis sicca and corneal ulceration in a dysuric dog.
J Am Vet Med Assoc 189(8), pp 924-926

Damiet S & Ferguson DC (2003)

Influence of drugs on thyroid function in dogs.
J Vet Intern Med 17(4), pp 463-472

Dewer LA & Dermody TS (1991)

Mechanism of bacterial resistance to antibiotics.

Arch Intern Med 151(5), pp 886-895

Dowling PM (2004a)

Potentiated Sulfonamides.

In: Equine Internal Medicine (SM Reed, WM Bayly & DC Sellen)

Saunders, St. Louis (USA), pp 204-206

Dowling PM (2004b)

Antimicrobial Drugs: Potentiated Sulfonamides.

In: Equine Clinical Pharmacology (JJ Bertone & LJI Horspool, eds.)

WB Saunders, London (UK), pp 35-38

Eiam-Ong S, Kurtzman NA & Sabatini S (1996)

Studies on the mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia.

Kidney Int 49(5), pp 1372-1378

EMA, Committee for Veterinary Medicinal Products (1996)

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (UK)

Fenger CK (2004)

Antiprotozoal Drugs.

In: Equine Clinical Pharmacology (JJ Bertone & LJI Horspool, eds.)

WB Saunders, London (UK), pp 59-60

Gelsa H (1979)

The renal clearance of inulin, creatinin, trimethoprim and sulfadoxine in horses.

J Vet Pharmacol Ther 2, pp 257-264

Giger U, Werner LL, Millichamp Nj & Gorman NT (1985)

Sulfadiazin-induced allergy in six Doberman Pinschers.

J Am Vet Med Assoc 186(5), pp 479-484

Graham WR (1975)

Adverse effects of dapsone.

Int J Dermatol 14(7), pp 494-500

Greene CE & Watson ADJ (1998)

Antimicrobial Drug Formulary.

In: Infectious Diseases of the dog and cat (E Craig & Greene CE)

WB Saunders Company, Philadelphia (USA), pp 895-915

Grticiute L & Tomatis L (1980)

Carcinogenicity of dapsone in mice and rats.

Int J Cancer 25(1), pp 123-129

Gründer HD (2002)

Sulfonamidvergiftung.

In: Innere Medizin und Chirurgie des Rindes (G Dirksen, HD Gründer & M Stöber, eds)

Parey, Berlin (D), pp 715

Karlson P, Detlef D & Koolman J (1994)

Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (D), 580 pp

Kroker R, Scherkl R & Ungemach FR (2002)

Chemotherapie bakterieller Infektionen.

In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin (HH Frey & W Löscher, eds.)

Enke Verlag, Stuttgart (D), pp 535-389

Kroker R (2003)

Pharmaka zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren (W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds.)

Parey Buchverlag im Blackwell Verlag GmbH, Berlin (D), pp 208-247

Lewis AJ, Gemmell DK & Stimson WH (1978)

The anti-inflammatory profile of dapsone in animal models of inflammation.

Agents Actions 8(6), pp 578-586

McEvoy GK (1992)

AHFS Drug Information.

American Society of Hospital Pharmacists Inc, Bethesda (USA), 2363 pp

Morgan RV & Bachrach A Jr (1982)

Keratoconjunctivitis sicca associated with sulfonamide therapy in dogs.
J Am Vet Med Assoc 180(4), pp 432-434

Noli C & Scarpella F (2004)

Arzneimittlexantheme.
In: Praktische Dermatologie bei Hund und Katze (Noli C & Scarpella F)
Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover (D), pp 291 -295

Nouws JF, Vree TB & Hekster YA (1985)

In vitro antimicrobial activity of hydroxy and N₄-acetyl sulphonamide metabolites.
Vet Q 7(1), pp 70-72

Olson ME, Ceri H, Morck DW, Buret AG & Read RR (2002)

Biofilm Bacteria: Formation and comparative susceptibility to antibiotics.
Can J Vet Res 66(2), pp 86-92

Peppercorn MA (1984)

Sulfasalazine. Pharmacology, clinical use, toxicity and related new drug development.
Ann Inter Med 101(3), pp 377-386

Petri WA (2001)

Antimicrobial Agents: Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis, mycobacterium avium complex disease and leprosy.
In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (JG Hardman, LE Limbrid & AG Gilman, eds.)
McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York (USA), pp 1273-1294

Plumb DC (2002)

Veterinary Drug Handbook.
PharmaVet Publishing, White Bear Lake, Minnesota (USA), 960 pp

Prescott JF & Baggot JD (1988)

Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine.
Blackwell Scientific Publications, Boston (USA), 367 pp

Rehm WF, Tellmann K & Weidekamm E (1986)

General aspects of metabolism, residues and toxicology of sulfonamides and dihydrofolate reductase inhibitors.

In: Drug Residues in Animals (AG Rico, eds.)

Academic Press, Orlando (USA), pp 65-109

Rivard GE, Momparler RF & Momparler RL (1981)

Effects of trimethoprim on leukaemic cells in vitro.

Br J Haematol 47(2), pp 221-226

Schulz R (1972)

Distribution and elimination of trimethoprim in pregnant and newborn rats.

Naunyn Schmiedbergs Arch Pharmacol 272 (4), pp 369-377

Scott DW, Miller WH & Griffin CE (2001a)

Immune-Mediated Disorders: Vasculitis.

In: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology (DW Scott, WH Miller & Griffin CE)

WB Saunders Company, Philadelphia (USA), pp 472-756

Scott DW, Miller WH & Griffin CE (2001b)

Miscellaneous skin diseases: Canine subcorneal pustular dermatosis.

In: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology (DW Scott, WH Miller & Griffin CE)

WB Saunders Company, Philadelphia (USA), pp 1125-1128

Spoo JW & Riviere JE (2001)

Sulfonamides.

In: Veterinary Pharmacology and therapeutics (Adams HR, ed.)

Iowa State University Press, Ames (USA), pp 796-817

Stahlmann R & Lode H (2005a)

Antibiotika und Chemotherapeutika: Sulfonamide und Kombinationen mit Diaminopyrimidinen.

In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (K Aktories, U Förstermann, F Hofmann & K Starke, eds)

Urban & Fischer, München (d), pp 838-843

Stahlmann R & Lode H (2005b)

Antibiotika und Chemotherapeutika: Antituberkulotika – Dapson.

In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (K Aktories, U Förstermann, F Hofmann & K Starke, eds)

Urban & Fischer, München (d), pp 854-855

Toribio RE, Bain FT, Mrad DR, Messer NT, Sellers RS & Hinchcliff KW (1998)

Congenital defects in newborn foals of mares treated for equine protozoal myeloencephalitis during pregnancy.

J Am Vet Med Assoc 212(5), pp 697-701

Trepanier LA (2004)

Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog.

J Vet Pharmacol Ther 27(3), pp 129-138

Twedt DC, Diehl KJ, Lappin MR & Getzy DM (1997)

Association of hepatic necrosis with trimethoprim sulfonamide administration in 4 dogs.

J Vet Intern Med 11(1), pp 20-23

Udall V (1969)

Toxicology of Sulfonamide-Trimethoprim combinations.

Postgrad Med J 45 Suppl, pp 42-45

Ungemach FR (2003)

Magen-Darm-wirksame Pharmaka.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren (W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds.)

Parey Buchverlag im Blackwell Verlag GmbH, Berlin (D), pp 183-203

Van Duijkeren, Vulto AG & van Miert AS (1994)

Trimethoprim/Sulfonamide combinations in the horse: a review.

J Vet Pharmacol Ther 17(1), pp 64-73

Van Miert AS (1994)

The Sulfonamide-Diaminopyrimidine story.

J Vet Pharmacol Ther 17(4), pp 309-316

Verordnung über die Tierarzneimittel (TAMV), SR 812.212.27

Anhang 4: Stoffe und Zubereitungen, die nicht an Nutztiere verabreicht werden dürfen

Wilcke JR (1988)

Therapeutic application of sulfadiazine/trimethoprim in dogs and cats: A review.
Companion Anim Pract 2(9), pp 3-8

Willard M (1998)

The Digestive System.
In: Small Animal Internal Medicine (RW Nelson & CH Couto, eds.)
Mosby, St. Louis (USA), pp 346-474

William A & Petri JR (2001)

Antimicrobial Agents: Sulfonamides, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Quinolones and Agents for Urinary Tract Infections.
In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (JG Hardman, LE Limbrid & AG Gilman, eds.)
McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York (USA), pp 1171-1179

Zimmerman J, Selhub J & Rosenberg IH (1987)

Competitive inhibition of folat absorption by dihydrofolate reductase inhibitors, trimethoprim and pyrimethamine.
Am J Clin Nutr 46(3), pp 518-522

10 Dankesadressen

Ich möchte all jenen Personen danken, die am Gelingen meiner Doktorarbeit beteiligt waren. Insbesondere möchte ich meinen Dank an die folgenden Personen richten:

Herrn Prof. Dr. Felix R. Althaus für das Überlassen des Themas, die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. Max M. Wittenbrink für die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. Daniel Ch. Demuth für die hilfsbereite und kompetente Betreuung meiner Arbeit.

Herrn Dr. Cedric R. Müntener für die stets fachlich kompetente Unterstützung und Betreuung bei meiner Arbeit sowie für die Korrekturarbeiten.

Frau Dr. Jacqueline Kupper für die fachliche Unterstützung.

Alexandra Popp für die Hilfe beim Layout des Textes.

Ein besonderen Dank geht an meine Familie und meinen Freund, die mich auf meinem Weg immer unterstützt haben.

Curriculum Vitae

Name	Anita Aerne
Geburtsdatum	10. September 1980
Geburtsort	Wattwil (SG)
Nationalität	Schweiz
Heimatort	Ebnat-Kappel (SG)

1987 – 1993	Primarschule in Neu St. Johann (SG)
-------------	-------------------------------------

1993 – 1995	Oberstufe in Nesslerau (SG)
-------------	-----------------------------

1995 – 1999	Kantonsschule in Wattwil (SG)
-------------	-------------------------------

Sommer 1999	Maturität Typus C
-------------	-------------------

1999 – 2004	Studium der Veterinärmedizin an der Universität Zürich
-------------	--

November 2004	Staatsexamen der Veterinärmedizin an der Universität Zürich
---------------	---

2005 – 2006	Dissertation am Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich
-------------	---